

РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of **Woman and Child Health**

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

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

...беременности, характеризующую...
...полости матки. Доля неразвиваю...
...одно возрастает на 7%. Бережное о...
...ленности. Для эвакуации плодного яйц...
...полости матки и консервативный – меди...
...ри всех видах хирургического метода в боли...
...ментозной. В последние годы с этой целью ист...
...атье представлен клинический случай успешного...
...тании с использованием антагонистов прогестерона с про...
...дуры прерывания беременности. Существует бе...
...ние риска травматиза...
...м обр...
...уктивный аборты, выкидыш, истмико...
...ева Д.А. Безопасное опорожнение ма...
...
...death of an...
...pregnan...
...ity of



Т. 3, №2
2020



PMЖ. Мать и дитя

Т.3, № 2, 2020

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>**главный редактор**

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтыпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 286787

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

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

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,340

Свободная цена

Дата выхода в свет

21.12.2020



Russian Journal of Woman and Child Health

Vol.3, N 2, 2020

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

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

Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor

Janna G. Oganezova

Scientific Editor

Irina A. Koroleva

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Chief planning officer

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Vladimir V. Rochev

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str., Moscow,

107023, Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 286787

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

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

This journal is a scientific issue for doctors.

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

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

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

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

Full or partial reprinting of materials without the written permission
of the editorial office is not allowed.

Open price

Date of issue:

December 21, 2020

Содержание

АКУШЕРСТВО

Неразвивающаяся беременность и гиперпролактинемия. Есть ли место растительным препаратам в терапии? <i>А.А. Олина</i>	64
Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности <i>Е.И. Боровкова, И.М. Боровков, В.И. Королева, А.А. Пащенко</i>	70
Аntenатальная поддержка микронутриентами — залог здоровья будущего ребенка <i>Е.И. Боровкова, А.Л. Заплатников, Е.Д. Ждакаева</i>	77
Миома матки больших размеров: тактика ведения на этапе прегравидарной подготовки, вынашивания беременности и родоразрешения <i>Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик</i>	83

ГИНЕКОЛОГИЯ

Пероральная пролонгированная форма препарата железа для лечения железодефицитной анемии: клинический разбор и фармакоэкономическая оценка <i>Ю.Э. Доброхотова, Э.А. Маркова</i>	88
Синдром Труссо и рак яичников <i>Э.Ф. Калинин, Н.П. Служко, О.В. Кондратьева, Д.Г. Тарасов</i>	95
Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение) <i>С.И. Роговская, Т.Н. Бебнева</i>	100

ПЕДИАТРИЯ

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

Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы <i>И.В. Андреева, О.У. Стецюк, О.А. Егорова</i>	105
Значение экспресс-диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей с налетами в зеве <i>С.А. Царькова, А.С. Соколова, В.П. Вавилова</i>	112
Формирование вкусовых предпочтений: анатомические и генетические детерминанты, значимые факторы развития вкуса у детей <i>И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева, Е.Б. Мачнева, А.Н. Цуцаева</i>	119
Теоретические и практические подходы к организации психопрофилактической работы с детским населением первых лет жизни <i>Г.В. Козловская, Л.Ф. Кремнева, М.А. Калинина, М.В. Иванов</i>	126
Маркеры патологического течения перинатального периода у детей с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом <i>Е.И. Малинина, О.А. Рычкова, Т.В. Чернышева</i>	132
Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни <i>С.А. Бойков, И.Ю. Черняк, Н.С. Шатохина, Е.Ю. Гуркина, Н.А. Бородина, Е.Ф. Челабова, С.А. Эпова</i>	136
Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму <i>И.Н. Захарова, С.В. Мальцев, В.В. Зубков, В.А. Курьянинова, А.В. Дмитриев, С.И. Малявская, Л.И. Мальцева, Н.Е. Верисокина, Л.Я. Климов, Э.Н. Васильева, А.А. Крушельницкий, А.В. Махаева, Е.Д. Ждакаева, А.Л. Заплатников</i>	142
Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина <i>Е.С. Беляева, Н.А. Сусулева, Т.Т. Валиев</i>	149

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна

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

EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**Бельмер Сергей Викторович**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия**Берлев Игорь Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия**Блюсс Олег**, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания**Вальский Дан**, профессор, Университетская клиника Хадасса, Иерусалим, Израиль**Виссер Джерард Х.А.**, профессор, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды**Геддес Донна**, доцент, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия**Геппе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия**Казначеева Лариса Федоровна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия**Малышкина Анна Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБУ «ИВ НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия**Мунблит Даниил**, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания**Павлова Наталья Григорьевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия**Паяниди Юлия Геннадьевна**, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия**Ди Ренцо Жан Карло**, профессор, Университет Перуджи, Италия**Роговская Светлана Ивановна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия**Александар Стефанович**, профессор, Университет Белграда, Сербия**Тапильская Наталья Игоревна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ФГБНУ «НИИ АГир им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия**Унанын Ара Леонидович**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия**Урманчеева Адилия Феттеховна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия**Шабалов Николай Павлович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия**Школьникова Мария Александровна**, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия**Эберт Андреас**, профессор, Центр женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия**EDITORIAL BOARD****Sergey V. Belmer**, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation**Igor V. Berlev**, professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation**Oleg B. Blyuss**, statistician, Queen Mary University of London, UK**Dan V. Valsky**, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel**Gerard H.A. Visser**, professor, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands**Donna M. Geddes**, associate professor, University of Western Australia, Perth, Australia**Natal'ya A. Geppe**, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation**Larisa F. Kaznacheeva**, professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation**Anna I. Malyshkina**, professor, Ministry of Health of Russian Federation, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation**Daniel B. Munblit**, honorary lecturer, Imperial College London, UK**Natalia G. Pavlova**, professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation**Julia G. Pajaniidi**, "N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation**Gian Carlo Di Renzo**, professor, Universita degli Studi di Perugia, Italy**Svetlana I. Rogovskaya**, professor, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation**Aleksandar Stefanovic**, professor, University of Belgrade, Serbia**Natalia I. Tapilskaya**, professor, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russian Federation**Ara L. Unanyan**, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation**Adilia F. Uрманчеева**, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation**Nikolay P. Shabalov**, professor, S.M. Kirov Military Medical Academy, RF Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia**Maria A. Shkolnikova**, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation**Andreas D. Ebert**, professor, Practice for Women's health, Gynecology, and Obstetrics in Berlin, Germany

Contents

OBSTETRICS

Missed miscarriage and hyperprolactinemia. Is there a place for plant-derived medicines? <i>A.A. Olina</i>	64
Current treatment approach to allergic disorders in pregnancy <i>E.I. Borovkova, I.M. Borovkov, V.I. Koroleva, A.A. Pashchenko</i>	70
Antenatal micronutrient support is essential for a healthy child <i>E.I. Borovkova, A.L. Zaplatnikov, E.D. Zhdakaeva</i>	77
Large uterine fibroid: planning for pregnancy, carrying a pregnancy, and delivery <i>L.V. Gutikova, Yu.V. Kukharchik</i>	83

GYNECOLOGY

Peroral retard iron preparation for iron-deficiency anemia: case study and pharmaco-economic analysis <i>Yu.E. Dobrokhotova, E.A. Markova</i>	88
Trousseau syndrome and ovarian cancer <i>E.F. Kalinkina, N.P. Slivko, O.V. Kondrat'eva, D.G. Tarasov</i>	95
Regression of genital papules and mild cervical intraepithelial neoplasia during immunotherapy (clinical case) <i>S.I. Rogovskaya, T.N. Bebnova</i>	100

PEDIATRICS

(Section Editor Prof. Andrei L. Zaplatnikov)

Respiratory tract infections in pediatrics: difficult answers to simple questions <i>I.V. Andreeva, O.U. Stetsyuk, O.A. Egorova</i>	105
The importance of rapid strep test for acute tonsillopharyngitis in children with pharyngeal deposits <i>S.A. Tsar'kova, A.S. Sokolova, V.P. Vavilova</i>	112
The development of food preferences: anatomical and genetic determinants, important factors of taste development in children <i>I.N. Zakharova, Yu.A. Dmitrieva, E.B. Machneva, A.N. Tsutsaeva</i>	119
Theoretical and practical approaches to the organization of psychopreventive care in early childhood <i>G.V. Kozlovskaya, L.F. Kremneva, M.A. Kalinina, M.V. Ivanov</i>	126
Markers of the pathological course of perinatal period in children with echogenic intracardiac focus <i>E.I. Malinina, O.A. Rychkova, T.V. Chernysheva</i>	132
Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease <i>S.A. Boykov, I.Yu. Chernyak, N.S. Shatokhina, E.Yu. Gurkina, N.A. Borodina, E.F. Chelabova, S.A. Epoeva</i>	136
Vitamin D, low birthweight preterm and full-term newborns: time for a paradigm shift <i>I.N. Zakharova, S.V. Mal'tsev, V.V. Zubkov, V.A. Kur'yaninova, A.V. Dmitriev, S.I. Malyavskaya, L.I. Mal'tseva, N.E. Verisokina, L.Ya. Klimov, E.N. Vasil'eva, A.A. Krushel'nitskiy, A.V. Makhaeva, E.D. Zhdakaeva, A.L. Zaplatnikov</i>	142
The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children <i>E.S. Belyaeva, N.A. Susuleva, T.T. Valiev</i>	149

Неразвивающаяся беременность и гиперпролактинемия. Есть ли место растительным препаратам в терапии?

А.А. Олина

ФГБНУ «НИИ АГир им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить роль гиперпролактинемии (ГиперПРЛ) в генезе неразвивающейся беременности (НрБ) и определить эффективность терапии растительными агонистами дофамина.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 375 пациенток с НрБ в анамнезе на сроке беременности до 14 нед.: I группа — женщины с первой и единственной НрБ (n=218); II группа — женщины с первой и последующей беременностью, закончившейся внутриутробной гибелью плода (n=157). Определяли уровень пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (ТПО), по показаниям проводили МРТ с контрастированием. При ГиперПРЛ на первом этапе назначали Циклодинон® по 1 таблетке 1 р./сут в течение 3 мес., при неэффективности добавляли синтетические агонисты дофамина.

Результаты исследования: уровень пролактина, превышающий референсные значения, зарегистрирован у 45 человек, различия у пациенток с однократной и повторной потерями беременности достоверны (p<0,05). Всем пациенткам с ГиперПРЛ была проведена МРТ гипофиза с контрастированием: микроаденомы выявлены у 16: в I группе — у 5 пациенток (2,3%), во II группе — у 11 (7,0%). Во всех этих случаях диагноз опухоли гипофиза установлен впервые. Данные гинекологического анамнеза пациенток с НрБ показали, что бесплодие имели 20 из них: в I группе — 7 пациенток (3,2%), во II группе — 13 (8,3%). У пациенток с НрБ выявлены: повышенный ТТГ — у 23 (6,1%), из них сочетание ТТГ с ГиперПРЛ было у каждой 2-й пациентки (13 человек); повышенный уровень антител к ТПО — у 59 (15,7%), из них повышение данного показателя в сочетании с ГиперПРЛ — у 17 (28,9%), с повышенным уровнем ТТГ — у 17 (28,9%); ГиперПРЛ в сочетании с высоким уровнем ТТГ — у 9 (15,3%).

Выводы: ГиперПРЛ диагностирована у каждой 10-й пациентки, имеющей в анамнезе НрБ, при этом выявлены достоверные отличия у пациенток с однократной и повторной потерями беременности; у пациенток с ГиперПРЛ в 35,6% случаев встречалась органическая форма в виде микроаденомы; эффективность терапии ГиперПРЛ (как функциональной, так и органической) растительными дофаминомиметиками составила 91,1%.

Ключевые слова: бесплодие, невынашивание беременности, неразвивающаяся беременность, гиперпролактинемия, микроаденома гипофиза, дофаминомиметик.

Для цитирования: Олина А.А. Неразвивающаяся беременность и гиперпролактинемия. Есть ли место растительным препаратам в терапии? РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):64–69. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-64-69.

Missed miscarriage and hyperprolactinemia. Is there a place for plant-derived medicines?

A.A. Olina

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze whether hyperprolactinemia contributes to missed miscarriage and to assess the efficacy of the treatment with plant-derived dopamine agonists.

Patients and Methods: 375 women with anamnestic missed miscarriage before 14 weeks of pregnancy were enrolled. Women with the first and the only missed miscarriage (n=218) were included in group 1. Women with the first and subsequent pregnancies that resulted in intrauterine fetal death (n=157) were included in group 2. The levels of prolactin, thyroid-stimulating hormone (TSH), and thyroid peroxidase antibodies (TPO Abs) were measured. MRI with contrast was performed as needed. Cyclo-dynon® (1 tablet daily for 3 months) was prescribed for hyperprolactinemia.

Results: elevated prolactin levels were revealed in 45 women (significant differences between group 1 and group 2 were demonstrated). All women with hyperprolactinemia underwent pituitary MRI with contrast. Pituitary microadenoma was identified in 16 women (group 1, n=5, 2.3%; group 2, n=11, 7.0%). In a total of 16 women, pituitary adenoma was identified for the first time. Gynecological examination has demonstrated that 20 women are infertile, i.e., 7 women in group 1 (3.2%) and 13 women in group 2 (8.3%). Elevated TSH was revealed in 23 women with missed miscarriage (6.1%), one in two woman (n=13) had hyperprolactinemia. Elevated TPO Abs were revealed in 59 women (15.7%), 17 out of 59 women (28.9%) had hyperprolactinemia, 17 out of 59 women (28.9%) had elevated THS, and 9 out of 59 women (15.3%) had hyperprolactinemia and elevated TSH.

Conclusions: hyperprolactinemia was identified in every ten woman with anamnestic missed miscarriage. Significant differences between women with the only pregnancy loss and women with subsequent pregnancy loss were revealed. 35.6% of women with hyperprolactinemia were diagnosed with microadenoma. Treatment efficacy for both organic and functional hyperprolactinemia was 91.1%.

Keywords: *infertility, miscarriage, missed miscarriage, hyperprolactinemia, pituitary microadenoma, dopamine agonist.*

For citation: *Olina A.A. Missed miscarriage and hyperprolactinemia. Is there a place for plant-derived medicines? Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):64–69. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-64-69.*

ВВЕДЕНИЕ

Первая из девяти целей национального развития Российской Федерации на период до 2024 г. — обеспечить устойчивый естественный рост численности населения. Эта цель — интегральная, своего рода ключевой показатель эффективности всей социально-экономической политики, результат достижения других целей национального развития: повышения ожидаемой продолжительности жизни, реальных доходов населения, снижения уровня бедности, улучшения жилищных условий семей.

Почему же именно эта стратегическая задача стала приоритетной на ближайшие 20 лет? Связано это с тем, что естественный прирост населения России в XXI в. как результат демографической политики был достигнут только в 2013–2015 гг. Суммарный коэффициент рождаемости за 2011–2015 гг. вырос с 1,58 до 1,78 ребенка на женщину. Однако уже в 2016 г. рождаемость снизилась, естественный прирост сменился естественной убылью населения, которая в 2018 г. превысила 224 тыс. человек. Абсолютная численность рожденных детей снизилась до уровня 2007 г., а суммарный коэффициент рождаемости — до показателей 2011 г. — 1,59 ребенка на женщину [1].

В этих условиях необходимо использовать все имеющиеся резервы снижения репродуктивных потерь, которые являются общепризнанными критериями оценки эффективности репродуктивно-демографического развития и индикатором социально-экономического благополучия общества [2].

Репродуктивные потери — это потери продуктов зачатия на всех этапах развития плода в результате самопроизвольного или вынужденного прерывания беременности, мертворожденности, а также смерть детей первого года жизни [3]. Одной из важных составляющих репродуктивных потерь, в особенности до 12 нед. беременности, является неразвивающаяся беременность (НрБ). Точных статистических данных о частоте НрБ нет, т. к. в ряде случаев беременность завершается самопроизвольным выкидышем еще до установления наличия или отсутствия сердцебиения эмбриона. Однако даже при сложностях статистического учета в последнее десятилетие отмечается рост как абсолютных, так и относительных показателей частоты НрБ. Так, из числа диагностированных желанных беременностей каждая пятая завершается самопроизвольным абортom или НрБ примерно в равной пропорции, при этом большая часть потерь приходится на ранние сроки беременности [4]. Этиология НрБ крайне разнообразна, и необходим широкий диагностический поиск для установления причин потери в каждом конкретном случае. Следует отметить, что период, в течение которого проводится обследование (3–6 мес.), совпадает с периодом реабилитации после прерывания беременности и прегравидарной подготовки к следующей желанной беременности. Поэтому программа реабилитации и прегравидарной подготовки должна быть индивидуальной и комплексной для достижения поставленной цели — рождения здорового ребенка.

В многочисленных работах генез НрБ рассматривается с различных позиций: эндокринологических, иммунологических, генетических, инфекционных и т. д. Но, несмо-

тря на большое количество исследований, посвященных этой теме, окончательные причины возникновения этой патологии не определены. Обсуждается вопрос о влиянии отдельных гормональных нарушений на формирование симптомокомплекса привычного выкидыша. Согласно данным В.П. Кулаженко (1991) эндокринные нарушения наблюдали у 68,5% женщин с НрБ. Эндокринная патология наблюдается в 8–20% случаев привычной потери беременности: прежде всего это недостаточность лютеиновой фазы (до 85% случаев), сопряженная с гиперсекрецией лютеинизирующего гормона, гиперпролактинемией (ГиперПРЛ), гиперандрогенией, дисфункцией щитовидной железы, сахарным диабетом, метаболическими нарушениями.

Точный механизм эндокринного генеза потери беременности при ГиперПРЛ, которая чаще встречается в возрасте 25–40 лет, до конца не изучен. ГиперПРЛ способствует недостаточной подготовке эндометрия к беременности и неполноценной имплантации плодного яйца, оказывает патологическое воздействие на выработку гонадотропных гормонов и функцию желтого тела. Роль ГиперПРЛ в генезе женского бесплодия однозначна и не вызывает вопросов, в отличие от информации о ее влиянии на НрБ, которая остается противоречивой и недостаточной [5]. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что риск невынашивания беременности у пациенток с бесплодием в анамнезе, в особенности после применения вспомогательных репродуктивных технологий, значительно возрастает. Нормализация уровня пролактина в сыворотке крови, как известно, приводит к восстановлению фертильности и снижает риск прерывания беременности на ранних сроках [6].

Повышение уровня пролактина может быть обусловлено целым рядом гипоталамо-гипофизарных заболеваний: гормонально-активными и неактивными образованиями (пролактинсекретирующей аденомой гипофиза — до 50% случаев), системной и сосудистой патологией, лечебными мероприятиями (лучевой терапией, оперативным вмешательством). ГиперПРЛ может быть связана с психопатологическими состояниями функционального и органического генеза. Возможны смешанные, сочетанные формы ГиперПРЛ, например первичный гипотиреоз в сочетании с пролактиномой [7].

Дофамин является основным ингибитором синтеза и секреции пролактина, и для лечения ГиперПРЛ применяются именно агонисты дофамина, которые взаимодействуют со специфическими D2-рецепторами на поверхности клеток, секретирующих пролактин.

В последние годы широко применяются растительные агонисты D2-рецепторов на основе витекса священного (прутняка обыкновенного) — *Vitex agnus-castus*. Для медицинских целей используют плоды этого растения, в которых обнаружены вещества, относящиеся к иридоидам, флавоноидам и эфирным маслам. Стандартизированный экстракт из плодов *Vitex agnus-castus* (BNO-1095) является основным активным компонентом препарата Циклодинон® («Бионорика СЕ», Германия) [8].

В экспериментах *in vitro* показано, что экстракты из плодов *Vitex agnus-castus*, обладая высоким сродством к D2-дофаминовым рецепторам, ингибируют высвобождение пролактина из культуры пролактотрофных кле-

ток гипофиза. Кроме того, растительный экстракт *Vitex agnus-castus* показал свою безопасность при длительном применении. При умеренной функциональной ГиперПРЛ (до 800 мМЕ/л) пролактинингибирующий эффект Циклодинона может достигать 100%, при более высоких показателях (от 800 до 1000 мМЕ/л) он не превышает 40%, что служит показанием к увеличению используемых доз и/или более продолжительной терапии [8].

Цель исследования — изучить роль ГиперПРЛ в генезе НрБ и определить эффективность терапии растительными агонистами дофамина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное когортное продольное исследование. Из 1247 пациенток, обратившихся для консультации по поводу невынашивания беременности (через 2–3 мес. после выскабливания полости матки) отобраны 375 пациенток с НрБ в анамнезе (в сроке менее 14 нед.).

Критерии включения:

- 1) наличие письменного информированного согласия;
- 2) возраст женщины ≥ 18 лет и < 42 лет;
- 3) наличие в анамнезе НрБ (первая и/или последующие беременности закончились НрБ в сроке менее 14 нед.);
- 4) срок обращения на первую консультацию после выскабливания полости матки по поводу НрБ через 2–3 мес.

Критерии исключения:

- 1) противопоказания к вынашиванию беременности;
- 2) наличие предраковых или злокачественных новообразований;
- 3) положительный тест на ВИЧ, сифилис, гепатиты, туберкулез, гонорею, трихомониаз;
- 4) умственная неполноценность или любые другие нарушения здоровья, которые могут помешать участнице завершить исследование;
- 5) алкогольная или наркотическая зависимость;
- 6) отказ пациентки от сотрудничества с конкретным врачом-исследователем;
- 7) языковой барьер, затрудняющий работу врача-исследователя с пациенткой в рамках проводимого исследования;
- 8) участие в любых клинических исследованиях в течение 3 мес. до начала данного исследования.

375 пациенток с указанием в анамнезе на НрБ на сроке до 14 нед. были разделены на две группы: I группу — женщины с первой и единственной НрБ ($n=218$) и II группу — с первой и последующей беременностями, закончившимися внутриутробной гибелью плода ($n=157$).

Для анализа производили забор крови из кубитальной вены утром натощак на 3–5-й день цикла. Перед исследованием не рекомендовали принимать пищу в течение 2–3 ч, предлагали отказаться от курения.

Для определения концентрации гормонов в крови использовали иммунохемилюминесцентный анализ (пролактин: референсные значения — 4,23–26,5 нг/мл) и иммуноферментный анализ (тиреотропный гормон (ТТГ): референсные значения — 0,4–4,0 мМЕ/мл), антитела к тиреопероксидазе (ТПО): референсные значения — 0–60 МЕ/мл).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза с контрастированием проведена на аппарате Siemens

Magnetom Symphony 1,5T (Германия), внутривенно вводили контрастное вещество (Омнискан, Норвегия) объемом 10–20 мл в зависимости от веса пациентки. Подготовки перед проведением исследования не требовалось.

При диагностированной ГиперПРЛ назначали Циклодинон® по 1 таблетке 1 р./день утром, принимать не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. Длительность применения — не менее 3 мес. без перерыва.

Статистический анализ проводили с использованием методов описательной статистики (программа Microsoft Excel, «Пакет анализа данных»). Для анализа динамики изменений и сравнения показателей в вариационных рядах вычисляли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку (m) и стандартное отклонение (σ). Для определения достоверности данных использовали критерий Стьюдента — при нормальном распределении количественных данных.

Для изучения влияния фактора проводили расчет относительного риска — это отношение частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор, к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора. Строили четырехпольную таблицу сопряженности, исходя из количества исследуемых, имеющих определенные значения факторного и результирующего признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний уровень пролактина у всех 375 пациенток с НрБ в анамнезе составил $14,5 \pm 0,65$ нг/мл (min — 4,3 нг/мл, max — 87,7 нг/мл). Уровень пролактина, превышающий референсные значения, зарегистрирован у 45 пациенток (12%). Учитывая, что пациентки проходили обследование на 3–4-м мес. от прерывания беременности, проводили повторное исследование уровня пролактина в следующем цикле. Во всех 45 пробах вновь отмечен повышенный уровень пролактина. Следует обратить внимание на то, что во всех случаях прерывание беременности проведено путем выскабливания полости матки — кюретажа. При разделении пациенток по группам отмечено, что ГиперПРЛ диагностирована в I группе у 14 пациенток (6,4%), во II группе — у 31 пациентки (19,7%).

Как видно из представленных в таблице 1 данных, во II группе отмечали достоверное увеличение среднего уровня пролактина. ГиперПРЛ диагностирована у каждой 10-й пациентки, имеющей в анамнезе НрБ, при этом выявлены достоверные отличия у пациенток с однократной и повторной потерями беременности. Всем па-

Таблица 1. Сравнительный анализ данных в группах
Table 1. Comparative analysis of the groups

Показатель Parameter	Всего Total ($n=375$)	I группа Group 1 ($n=218$)	II группа Group 2 ($n=157$)
Средний уровень пролактина, нг/мл Mean level of prolactin, ng/ml	$14,5 \pm 0,65$	$11,7 \pm 0,71$	$18,3 \pm 1,12^*$
Гиперпролактинемия, n (%) Hyperprolactinemia, n (%)	45 (12 %)	14 (6,4%)	31 (19,7%)
Микроаденома гипофиза, n (%) Pituitary microadenoma, n (%)	16 (4,2%)	5 (2,3%)	11 (7,0%)

* Достоверность различий между I и II группами ($p < 0,05$).

* Significance of differences between the groups ($p < 0.05$).

циенткам с ГиперПРЛ была проведена МРТ гипофиза с контрастированием, которая позволила выявить микроаденомы у 16 пациенток (35,6% от числа пациенток с ГиперПРЛ, 4,3% — от числа пациенток с НрБ в анамнезе): в I группе — у 5 пациенток (2,3%), во II группе — у 11 (7,0%). Следует отметить, что во всех этих случаях диагноз опухоли гипофиза установлен впервые.

Данные гинекологического анамнеза пациенток с НрБ показали, что бесплодие имели 20 из них: в I группе — 7 (3,2%), во II группе — 13 (8,3%). Стаж бесплодия составил от 1,5 до 3 лет, ранее полноценного обследования по этому поводу пациентки не проходили. Результаты изучения уровня пролактина свидетельствовали о том, что у 80% (16) пациенток, ранее страдавших бесплодием и невынашиванием, имела место ГиперПРЛ, причем у 35,6% — органической природы.

Синдром поликистозных яичников обнаружен при опросе у 11 пациенток (2,9%) с НрБ в анамнезе, из них у 6 — в сочетании с бесплодием, у 3 — в сочетании с ГиперПРЛ, у 1 пациентки обнаружено сочетание бесплодия с ГиперПРЛ.

Известно, что женщины с дисфункцией щитовидной железы чаще страдают нарушениями цикла, бесплодием или осложнениями во время беременности. По данным Викгемского исследования, ежегодный риск развития гипотиреоза у женщин с повышенным уровнем в крови аутоантител к ТПО составляет 2,1%. Антитиреоидные аутоантитела как один из признаков заболевания обнаруживаются у 5–26% женщин репродуктивного возраста и у 13–20% беременных. При беременности явный гипотиреоз выявляется у 0,3–0,5%, а субклинический — у 2–3% женщин [9–12].

Учитывая негативное влияние заболеваний гипоталамо-гипофизарных структур и щитовидной железы на течение беременности, мы провели оценку функции щитовидной железы и выполнили сравнительный анализ в обеих группах исследования и получили следующие результаты:

- повышенный уровень ТТГ (более 4,0 мкМЕ/мл) обнаружен у 23 пациенток (6,1%), в т. ч. в сочетании с ГиперПРЛ — у 13;
- повышенный уровень антител к ТПО обнаружен у 59 пациенток (15,7%), в т. ч. в сочетании с ГиперПРЛ — у 17 (28,9%), в сочетании с повышенным уровнем ТТГ — у 17 (28,9%) и сочетание ГиперПРЛ с высоким содержанием ТТГ — у 9 (15,3%).

Как известно, критерии диагноза «гипотиреоз» у беременных и небеременных женщин различны. Мы провели расчеты, используя референсный диапазон для ТТГ 0,1–2,5 мЕД/л, который рекомендован для беременных в I триместре. При анализе данных с использованием критерия верхней границы нормы до 2,5 мЕД/л превышение референсных значений отмечено у 99 пациенток (26,4%). Учитывая данные анамнеза, можно предположить, что при проведении скрининга на патологию щитовидной железы в I триместре беременности диагноз «гипотиреоз» должен был быть установлен у 26,4% пациенток с НрБ в анамнезе. Однако на этапе планирования беременности ни одна из пациенток не была обследована на предмет оценки тиреоидного статуса, кроме 3 пациенток, которые уже имели в анамнезе патологию щитовидной железы.

С целью снижения уровня пролактина на первом этапе лечения всем 45 пациенткам был назначен препарат Циклодинон® (по 1 таблетке в день ежедневно, курс 3 мес.). Контрольный анализ крови для определения показателей пролактина проводили через 6–8 нед. Повторный тест выя-

вил ГиперПРЛ у 3 пациенток (6,7%), что стало поводом для назначения агонистов дофамина (каберголина). Необходимо уточнить, что во всех 3 случаях ГиперПРЛ имела органическую природу. Прием препарата сопровождался появлением головной боли у 1 пациентки, что привело к отказу от терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пролактин — нейрокринный гипофизарный гормон, тесно связанный с иммунной системой, в частности с ее клеточными и гуморальными эффекторами. Его секретируют не только лактотрофы аденогипофиза, но и децидуализированные стромальные клетки, синцитиотрофобласт (под именем «плацентарного лактогена»). Пролактин обладает очень широким спектром биологического действия: участвует в регуляции водно-солевого обмена, проявляет липогенетический, гипергликемический, кутанотропный и эритропоэтический эффекты, имеет большое значение для стимуляции лимфоцитов. Пролактин необходим для поддержки деятельности желтого тела. Анализ участия пролактина в репродуктивной функции человека предприняли McNeilly et al. Они установили, что повышенные уровни пролактина подавляют стероидогенез в яичниках и приводят к ановуляции и аменорее. Возможно, данный гормон (материнского, плодного и плацентарного происхождения) имеет значение для развития зародыша [13].

Несмотря на полученные нами результаты (зарегистрирован повышенный уровень пролактина у каждой 10-й пациентки после прерывания беременности по причине НрБ), мы не можем с уверенностью отнести ГиперПРЛ к факторам риска НрБ, т. к. не можем исключить влияние самого факта прерывания беременности на уровень пролактина. Однако можем рекомендовать включение исследования уровня пролактина в программу обследования после случаев НрБ у тех пациенток, у которых отмечено бесплодие в анамнезе, и в случае повторных потерь беременности. Изучение уровня пролактина у всех пациенток после НрБ нецелесообразно и не рекомендуется последним руководством Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) [5].

Наше исследование подтверждает взаимосвязь тиреоидной и гонадной систем, которая, как известно, осуществляется не только через гипоталамо-гипофизарный нейросекреторный аппарат, но и на уровне действия периферических гормонов. Среди пациенток с НрБ в анамнезе превышение референсных значений ТТГ для небеременных женщин (более 4,0 мкМЕ/мл) зарегистрировано у 23, в т. ч. в сочетании с ГиперПРЛ — у каждой 2-й (13 пациенток). А анализ данных с использованием критерия верхней границы нормы до 2,5 мЕД/л показал превышение референсных значений у 99 пациенток (26,4%) с НрБ, что соответствует диагнозу «субклинический гипотиреоз». Известно, что при первичном гипотиреозе повышается секреция тиролиберина (являющегося одновременно пролактолиберинном) в гипоталамусе и ТТГ гипофиза, и в связи с этим всегда возрастает секреция пролактина. Дофамин, напротив, служит пролактостатином [13].

Следует обсудить вопрос возможного влияния, в т. ч. и на повышение уровня пролактина, метода прерывания беременности. Во всех случаях опорожнение полости матки проводилось путем выскабливания полости матки (кюретажа). Вероятно, более щадящие методы прерывания бе-

ременности, такие как медикаментозный аборт, будут оказывать меньшее отрицательное влияние на эндокринную систему и организм в целом, а следовательно, на фертильность пациенток и не вызовут риска повторных репродуктивных потерь.

Необходимость проведения реабилитации после прерывания беременности с одновременной прегравидарной подготовкой у пациенток с НрБ в анамнезе не вызывает сомнений. И с этой целью может быть предложен препарат Циклодинон®. Под его влиянием повышается циклическая секреция прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации ритма менструаций. Циклодинон® может рассматриваться альтернативой лечению другими агонистами дофамина при умеренной ГиперПРЛ (до 1000 мМЕ/л).

Выводы

1. ГиперПРЛ диагностируется у каждой 10-й пациентки, имеющей в анамнезе НрБ, при этом выявлены достоверные отличия у пациенток с однократной и повторной потерями беременности ($p < 0,05$).
2. В группе пациенток с НрБ в анамнезе чаще встречалась функциональная ГиперПРЛ (64,4% от всех случаев диагностированной ГиперПРЛ), органическая, в виде микроаденом гипофиза, отмечена в 35,6%.
3. Эффективность терапии ГиперПРЛ, как функциональной, так и органической, составила 91,1% (с учетом одного случая нежелательных побочных явлений).

ний). В случае функциональной ГиперПРЛ достигнут 100% эффект.

4. На основании полученных данных можно рекомендовать включение Циклодинона в схему реабилитации пациенток после прерывания беременности, в т. ч. по медицинским показаниям (НрБ) с целью коррекции ГиперПРЛ, нормализации процессов овуляции, образования и дальнейшего функционирования полноценного желтого тела.

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Бионорика» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

The publication is supported by LLC Bionorica according to the internal policy and existing legislation.

Литература

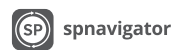
1. Доклад «Демография-2024. Как обеспечить устойчивый естественный прирост населения Российской Федерации». (Электронный ресурс). URL: <https://www.oprf.ru/press/news/2019/newsitem/49521>. Дата обращения: 15.03.2020.
2. Аполихин О.И., Москалева Н.Г., Комарова В.А. Современная демографическая ситуация и проблемы улучшения репродуктивного здоровья населения России. Экспериментальная и клиническая урология. 2015;4:4–14.
3. Гусаров В.М. Статистика: учеб. пособие для вузов. М.: ЮНИТИДАНА; 2002.
4. Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2015.
5. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss Hum Reprod Open. 2018;2018(2):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
6. Дзеранова Л.К., Быканова Н.С., Пигарова Е.А. Гиперпролактинемия и беременность: основные достижения и нерешенные вопросы. Вестник репродуктивного здоровья. 2011;16–21.



14-й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР СОЧИ – СЕНТЯБРЬ

5–8 сентября
2020 года

«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»



До встречи в Сочи!

+7 (499) 346 3902

statuspraesens

tz@praesens.ru

praesens

praesens.ru

statuspraesens

- Романцова Т.И. Беременность и роды у женщин с гиперпролактинемией. Трудный пациент. 2005.
- Балан В.Е. Возможности применения растительных препаратов при различных состояниях, обусловленных гиперпролактинемией. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2007;3:30–35.
- Потин В.В., Логинов А.Б., Крихели И.О. Щитовидная железа и репродуктивная система женщины: пособие для врачей. Под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.; 2008.
- Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. М.: Медицина; 2008.
- Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Джобава Э.М. и др. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007;7(5):9–12.
- Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Файзуллин Л.З. и др. Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша. РМЖ. 2005;13(17):1110–1112.
- Максимова А.В., Пинигина Ю.И., Строев Ю.И. и др. Аутоиммунный тиреозит Хасимото, гипотиреоз, пролактин и женская репродуктивная система. Актуальные проблемы транспортной медицины. 2011;2(24):122–130.

References

- The report “Demography 2024. How to ensure sustainable natural population growth in the Russian Federation.” (Electronic resource). URL: <https://www.oprf.ru/press/news/2019/newsitem/49521>. Access date: 15.03.2020 (in Russ.).
- Apolikhin O.I., Moskaleva N.G., Komarova V.A. The current demographic situation and the problems of improving the reproductive health of the population of Russia. Experimental and Clinical Urology. 2015;4:4–14 (in Russ.).
- Gusarov V.M. Statistics: textbook for universities. M.: UNITIDANA; 2002 (in Russ.).
- Non-developing pregnancy. Guidelines for MARS (Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists). M.: Editorial of StatusPraesens; 2015 (in Russ.).
- ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss Hum Reprod Open. 2018;2018(2):hoy004. DOI: 10.1093/hropen/hoy004.
- Dzeranova L.K., Bykanova N.S., Pigarova E.A. Hyperprolactinemia and pregnancy: major achievements and unresolved issues. Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya. 2011;16–21 (in Russ.).
- Romantsova T.I. Pregnancy and gender in women with hyperprolactinemia. Trudnyy patsiyent. 2005 (in Russ.).
- Balan V.E. Possibilities of using herbal preparations in various conditions caused by hyperprolactinemia. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya. 2007;3:30–35 (in Russ.).
- Potin V.V., Loginov A.B., Krikheli I.O. The thyroid gland and the reproductive system of women: a manual for doctors. Ed. E.K. Aylamazyan. SPb.; 2008 (in Russ.).
- Finger M.A., Kvetnoy I.M. Guide to neuroimmunoendocrinology. M.: Medicine; 2008 (in Russ.).
- Dobrokhotova Yu.E., Sukhikh G.T., Jobava E.M. et al. Hyperhomocysteinemia and folic acid in miscarriage. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2007;7(5):9–12 (in Russ.).
- Dobrokhotova Yu.E., Sukhikh G.T., Fayzullin L.Z. et al. The role of hyperhomocysteinemia in the genesis of an undeveloped pregnancy and the onset of miscarriage. RMJ. 2005;13(17):1110–1112 (in Russ.).
- Maksimova A.V., Pinigina Yu.I., Stroyev Yu.I. et al. Autoimmune thyroiditis Hashimoto, hypothyroidism, prolactin and female reproductive system. Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny. 2011;2(24):122–130 (in Russ.).

Сведения об авторе:

Олина Анна Александровна — д.м.н., профессор, первый заместитель директора, ORCID iD 0000-0001-9101-7569. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

Контактная информация: Олина Анна Александровна, e-mail: olina.otta@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 24.03.2020.

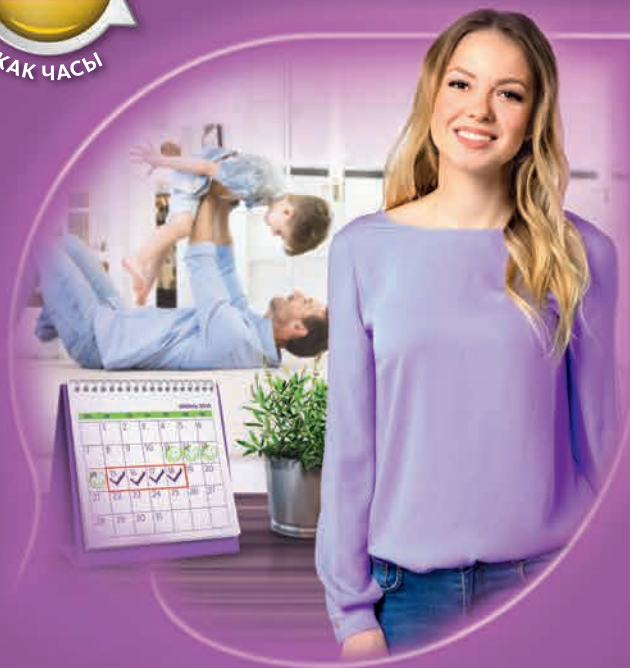
About the author:

Anna A. Olina — MD, PhD, Professor, 1st Deputy Director, ORCID iD 0000-0001-9101-7569. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction. 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation.

При нарушениях менструального цикла и ПМС

РАСТИТЕЛЬНЫЙ НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ

Циклодинон®



Природа. Наука. Здоровье.



Рег. ул.: П N013429/01 от 07.05.2010;
П N013429/02 от 07.05.2010

- Бережно и эффективно нормализует цикл и облегчает симптомы ПМС^{1,2}
- Улучшает эмоциональное состояние²
- Применяется один раз в день

www.bionorica.ru
www.mastopatiaforum.ru

1. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б. и соавт. Использование растительных дофаминомиметиков у подростков и молодых женщин с нарушенным менструальным циклом. Акушерство и гинекология. 2015. №11. С. 70–77.
2. Прилепская В.Н., Ледина А.В., Тагиева А.В., Ревазова Ф.С. Лечение предменструального синдрома препаратом на основе сухого экстракта аврамова дерева. Проблемы репродукции 2007. № 2. С. 28–34.

Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности

Е.И. Боровкова¹, И.М. Боровков², В.И. Королева¹, А.А. Пащенко³

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

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены результаты систематического анализа данных, имеющих в современной литературе и касающихся тактики ведения беременных с аллергическими заболеваниями. Сложности диагностики связаны с физиологическими изменениями и невозможностью проведения стандартных проб. Все диагностические процедуры, направленные на выявление аллергических заболеваний, должны быть проведены на этапе планирования беременности, что связано с повышенным риском использования кожных проб и стресс-тестов. Наиболее частыми во время беременности являются вазомоторный ринит беременных, аллергический ринит, синусит и медикаментозный вазомоторный ринит. Лечение таких заболеваний следует начинать с немедикаментозных методов (промывание солевыми растворами), затем ингаляционными препаратами кромолина натрия, глюкокортикостероидов и блокаторами H_1 -гистаминовых рецепторов. Лечение атопического дерматита проводится с применением эмолиентов и оральных антигистаминных средств. Дополнительное лечение включает гидрокортизон в формах для местного применения (2С). Аллергические реакции напрямую не оказывают влияния на риск развития акушерских осложнений.

Ключевые слова: аллергия, вазомоторный ринит, аллергический ринит, синусит, крапивница, дерматоз беременных, глюкокортикостероиды, блокаторы гистаминовых рецепторов.

Для цитирования: Боровкова Е.И., Боровков И.М., Королева В.И., Пащенко А.А. Современный подход к лечению аллергических заболеваний во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):70–76. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-70-76.

Current treatment approach to allergic disorders in pregnancy

E.I. Borovkova¹, I.M. Borovkov², V.I. Koroleva¹, A.A. Pashchenko³

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

²Sechenov University, Moscow, Russian Federation

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article addresses the results of systematic review of current published data on management strategy of pregnancy associated with allergic disorders. Difficulties in the diagnosis are accounted for by physiological changes and failure to perform standard testing. All diagnostic procedures aimed at identifying allergic diseases should be carried out at the stage of pregnancy planning, which is associated with an increased risk of using skin tests and stress tests. Vasomotor rhinitis of pregnancy, allergic rhinitis, sinusitis, and rhinitis medicamentosa are the most common conditions during pregnancy. Their treatment should be started with non-medical therapies, i.e., nasal lavage with salt solutions, inhalations of cromolyn sodium preparations, corticosteroids, and H_1 blockers. Treatment for atopic dermatitis includes emollients and oral antihistamines. Topical hydrocortisone formulations (2C) are additional therapies. Allergic reactions do not directly affect the risk of obstetric complications.

Keywords: allergy, vasomotor rhinitis, allergic rhinitis, sinusitis, urticaria, dermatosis of pregnancy, corticosteroids, histamine receptor blockers.

For citation: Borovkova E.I., Borovkov I.M., Koroleva V.I., Pashchenko A.A. Current treatment approach to allergic disorders in pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):70–76. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-70-76.

Аллергические заболевания в популяции достаточно распространены и чаще всего проявляются поражением кожных покровов и слизистых оболочек. Главным элементом их лечения является предотвращение или максимально возможное уменьшение контакта с аллергеном [1].

Все диагностические процедуры, направленные на выявление аллергических заболеваний, должны быть проведены на этапе планирования беременности, что связано с повышенным риском использования кожных проб и стресс-те-

стов. Особенно важна прегравидарная диагностика, если присутствуют [1]:

- ♦ аллергическая реакция на препараты, рутинно используемые во время беременности и родов (местные анестетики, препараты для наркоза);
- ♦ аллергические заболевания (инсектные аллергии), для лечения которых применяется аллерген-специфическая иммунотерапия;
- ♦ анафилактический шок в анамнезе.

Назначение любых лекарств во время беременности требует сопоставления потенциального риска и пользы, а также последствий для здоровья в случае отказа от терапии. Большинство лекарственных средств ограничены в применении при беременности в связи с недоказанностью их безопасности, хотя в клинической практике менее 1% пороков развития плода ассоциировано с применением лекарств [1].

Многие аллергические заболевания хорошо поддаются терапии местными формами препаратов (интраназальные спреи, глазные капли, мази, кремы). Это связано с созданием максимальной концентрации действующего вещества в области приложения и снижением риска побочных эффектов из-за минимального проникновения препарата в системный кровоток.

Для характеристики безопасности применения лекарств во время беременности Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The US Food and Drug Administration, FDA) разработало категории (А, В, С, D и X), которые с 1980 г. указываются в инструкции к препаратам (табл. 1) [1].

В настоящее время препаратов категории А для лечения аллергических заболеваний не существует, а большая часть лекарств категории В испытывалась только на животных. В связи с этим выбор между препаратами категорий В и С

должен основываться на их эффективности и качестве проводимых доклинических исследований [1, 2].

Ринит

Основными причинами слизистых выделений из носа во время беременности являются ринит (вазомоторный, аллергический, медикаментозный) и синусит [2]. Вне зависимости от их формы в основе терапии первого выбора лежат немедикаментозные методы.

Спреи на основе солевых растворов снижают выраженность симптомов ринита, они характеризуются крайне низким риском развития побочных эффектов из-за отсутствия в них фармакологических компонентов [3]. Для орошения полости носа используются насадки и небулайзеры, при этом в каждый носовой ход должно поступать до 200 мл раствора. Применять спрей можно как ежедневно, так и по мере необходимости. Согласно результатам рандомизированных клинических исследований использование спреев признано методом выбора лечения назальных симптомов во время беременности [3].

Регулярная физическая активность способствует физиологической вазоконстрикции и уменьшению симптомов заложенности носа и ринореи [3, 4]. *Носовые расши-*

Таблица 1. Категории безопасности лекарственных препаратов (FDA) [1]

Table 1. Categories of drug safety (FDA) [1]

Категория Category	Описание Description
A	Отсутствует риск для плода, по данным клинических исследований. В контролируемых исследованиях у женщин не было выявлено риска для плода в I триместре (при отсутствии данных о риске во II и III триместрах). Тератогенное, эмбрио- и фетотоксическое действие маловероятно No fetal risks as demonstrated by clinical trials. Well-controlled studies have failed to demonstrate a risk to the fetus in the first trimester of pregnancy (and there is no evidence of risk in later trimesters). Teratogenic, embryotoxic, and fetotoxic effects are unlikely
B	Риск для плода не был выявлен во время исследований. Изучение препарата на животных не выявило риска для плода (при этом клинические исследования не проводились), или нежелательные эффекты были обнаружены во время испытаний на животных, но проведение контролируемых клинических исследований у женщин их не подтвердило Fetal risks were not revealed in clinical trials. Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women or adverse effects were demonstrated in animal studies but clinical trials have failed to demonstrate these effects in women
C	Объективная оценка риска невозможна. Изучение препарата на животных выявило риск для плода (при отсутствии контролируемых клинических исследований), или исследований ни на животных, ни на людях не проводилось. Назначение препарата возможно в тех случаях, когда потенциальная польза препарата оправдывает возможные риски Objective risk assessment is impossible. Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
D	Риск для плода доказан. Присутствуют достоверные доказательства вредоносного действия препарата на организм плода. Применение препарата возможно в тех случаях, когда альтернативные способы лечения отсутствуют или данный препарат необходим для спасения жизни женщины или плода Established risk to the fetus. There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks
X	Противопоказаны при беременности. Испытания препарата на животных и клинические исследования продемонстрировали выраженные нарушения развития плода, и/или имеются доказательства риска для плода, основанные на опыте применения данного препарата у людей. Риск применения препарата у беременных превышает любую возможную пользу. Абсолютно противопоказаны во время беременности или при подготовке к ней Contraindicated during pregnancy. Studies in animals or humans have demonstrated fetal abnormalities and/or there is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience, and the risks involved in use of the drug in pregnant women clearly outweigh potential benefits. Absolutely contraindicated during pregnancy or pre-pregnancy

рители позволяют механически расширить носовые ходы, тем самым облегчая носовое дыхание. К плюсам можно отнести их высокую доступность, а также возможность применения ночью. *Подъем головного конца кровати* на 30–45 градусов значительно облегчает носовое дыхание во время сна [5].

ОРОШЕНИЕ ПОЛОСТИ НОСА СОЛЕВЫМИ РАСТВОРАМИ

Орошение солевыми растворами позволяет очистить полость носа от слизи и различных инородных частиц [3]. Солевые растворы обеспечивают увлажнение пазух.

Применение солевых растворов увеличивает активность клеток мерцательного эпителия слизистой полости носа.

Приготовление раствора:

- ♦ Подготовьте предварительно стерилизованную стеклянную емкость.
- ♦ Для наполнения емкости используйте большой медицинский шприц (30 кубических сантиметров), водосборник с ирригационной насадкой или Нети-пот. Выбранное приспособление для сбора жидкости также должно быть предварительно стерилизовано.
- ♦ Наполните емкость дистиллированной или кипяченой водой.
- ♦ Добавьте в воду от 1 до 1,5 чайной ложки консервированной соли. Использование пищевой соли не рекомендуется из-за большого количества в ней добавок.
- ♦ Добавьте одну ложку поваренной соли.
- ♦ Перемешайте полученный раствор.
- ♦ Хранить раствор следует при комнатной температуре. Срок годности — 1 нед. с момента изготовления.

Инструкция по применению:

- ♦ Промывайте нос солевым раствором 1–2 р./день.
- ♦ Если вам были назначены лекарственные средства для интраназальных ингаляций, используйте их только после орошения полости носа подготовленным раствором. Предварительное очищение полости носа от слизи и инородных частиц увеличивает эффективность лекарственных препаратов.
- ♦ Предварительно перелейте необходимый для орошения объем жидкости в чистую емкость. Сбор жидкости должен осуществляться каждый раз новым, стерильным шприцем. Для предупреждения загрязнения подготовленного раствора не используйте шприцы больше одного раза.
- ♦ Слегка подогрейте раствор в микроволновой печи перед использованием.
- ♦ Во время орошения наклоните голову вперед, аккуратно промывайте каждый носовой ход, направляя струю жидкости в сторону затылка. При правильном орошении раствор будет проходить через один носовой ход и выходить из другого.

У некоторых людей при первых орошениях может возникать ощущение жжения, однако чаще всего оно проходит после адаптации слизистой носа к процедуре.

ВАЗОМОТОРНЫЙ РИНИТ БЕРЕМЕННЫХ

Беременность часто сопровождается гиперемией и отеком слизистой оболочки полости носа, что не считается отклонением от нормы и не всегда характеризуется затруднением носового дыхания. В 20–30% случаев развивается симптоматическая заложенность носа, которая получила название «вазомоторный ринит беременных» [5]. Данное заболевание характеризуется выраженными симптомами, сохраняющимися на протяжении более 6 нед.

при полном отсутствии других признаков инфекционных или аллергических заболеваний, и проходит в течение 2 нед. после родов [5]. Основной жалобой пациенток является постоянная заложенность носа, сопровождающаяся водянистыми или вязкими слизистыми выделениями. Данное состояние значительно ухудшает качество сна, вынуждая дышать ртом [6]. Точный механизм развития вазомоторного ринита беременных в настоящее время не ясен. Существует мнение, что в основе его лежит дисбаланс между уровнем эстрогенов и прогестерона. Одно из исследований показало увеличение риска развития вазомоторного ринита беременных при курении или аллергической сенсибилизации к пылевым клещам [5].

Лечение. При вазомоторном рините беременных специфическое медикаментозное лечение не проводится в связи с его низкой эффективностью. При значительном затруднении носового дыхания рекомендуется регулярное промывание солевым раствором. Из лекарственных средств эффективны интраназальные формы глюкокортикостероидных препаратов и псевдоэфедрин (пероральные вазоконстрикторы не рекомендуются в I триместре и при артериальной гипертензии) [5].

ВЛИЯНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ НА ТЕЧЕНИЕ РИНИТА

Течение ринита, развившегося до беременности, может претерпевать различные изменения как в сторону улучшения, так и в сторону значительного ухудшения [3]. Ринит не оказывает прямого негативного влияния на акушерские исходы [1]. Однако на его фоне ухудшается настроение, снижается качество сна, ухудшается аппетит, что негативно сказывается на состоянии матери и плода. Более того, выраженный ринит вынуждает дышать ртом во время сна, это может приводить к храпу и развитию гестационной гипертензии, преэклампсии и задержке роста плода [4]. Выраженный ринит во время беременности увеличивает риск развития синусита и ухудшает течение бронхиальной астмы [5].

АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РИНИТ И КОНЪЮНКТИВИТ

В большинстве случаев аллергический конъюнктивит впервые развивается до наступления беременности. Ведущими жалобами пациенток являются чиханье, зуд в носу и ринорея водянистого характера. В ряде случаев присоединяется раздражение слизистой глаз. Часто аллергический ринит развивается после контакта с такими аллергенами, как пылевые клещи, шерсть домашних животных, плесень и цветочная пыльца [5].

Диагностика во время беременности. Одним из наиболее эффективных методов диагностики аллергических заболеваний являются кожные пробы с аллергенами. Однако их проведение во время беременности не рекомендовано в связи с риском развития системных воспалительных реакций. В связи с этим для рутинного применения в клинической практике рекомендуется исследование уровня аллерген-специфического IgE в венозной крови [5, 6].

Лечение. Беременным с незначительными симптомами аллергии, в т. ч. при наличии отягощенного аллергологического анамнеза, следует проводить профилактические мероприятия и/или лечение немедикаментозными методами. При необходимости назначают антигистаминные препараты второго поколения, такие как лоратадин (10 мг 1 р./день) или цетиризин (10 мг 1 р./день) [5, 7].

При среднетяжелом и тяжелом рините в качестве базисной терапии рекомендуется будесонид, флутиказон или мометазон (в форме спрея для интраназальных ингаляций). Дополнительно возможно назначение антигистаминных препаратов второго поколения [7].

Кромоглицевая кислота (в форме для интраназальных ингаляций) считается препаратом первой линии при лечении легкого аллергического ринита у беременных. Данный препарат плохо проникает в системный кровоток, оказывая максимальное действие в месте приложения, и практически не вызывает побочных эффектов [7]. В ходе клинических исследований не выявлено какого-либо влияния интраназальных ингаляций кромолина натрия на рост и развитие плода [7]. Максимальной безопасной дозой считаются 6 ингаляций в день в каждую ноздрю. Недостатком препарата является необходимость частых ингаляций для достижения эффекта.

Препараты глюкокортикостероидов (ГКС) для интраназальных ингаляций обладают высоким муколитическим эффектом, что обеспечивает значительное облегчение заложенности и ринореи. ГКС — препараты выбора при лечении среднетяжелого и тяжелого аллергического ринита (табл. 2).

Перед ингаляцией ГКС рекомендуется проводить промывание полости носа солевым раствором. Препараты ГКС после ингаляции должны задерживаться в полости носа, а не стекать по задней стенке глотки, это обеспечивает максимальную эффективность процедуры [8].

По мере уменьшения заложенности носа и ринореи дозировка применяемого препарата должна снижаться до тех

пор, пока не будет достигнута минимально возможная эффективная доза. Оценка безопасности интраназальных ингаляций ГКС основывается на клинических исследованиях применения ГКС при бронхиальной астме [6]. В 2016 г. было проведено исследование, включившее 140 000 беременных, получавших ГКС, у 2502 из них терапия начиналась с I триместра [6, 7]. Было доказано, что ингаляции ГКС не повышают вероятность задержки роста плода. Исключением является препарат триамцинолон, использование которого может увеличивать риск развития пороков дыхательной системы (отношение шансов: 2,71; 95% доверительный интервал: 1,11–6,64).

Многие клиницисты предпочитают начинать терапию с будесонида в связи с тем, что он относится к препаратам категории В и имеет большую доказательную базу по сравнению с другими ингаляционными ГКС, используемыми для лечения аллергического ринита [8]. В настоящее время безопасными для применения в I триместре признаются также флутиказон и мометазон [9].

Антигистаминные препараты для приема внутрь. Антигистаминные препараты отличаются от ГКС меньшим терапевтическим эффектом, но не влияют на рост плода [7]. Для лечения аллергического ринита рекомендуется использовать антигистаминные препараты второго поколения, отличающиеся от препаратов первого поколения менее выраженными седативным и холинергическим эффектами. Среди препаратов второго поколения предпочтительными являются лоратадин (по 10 мг 1 р./день) и цетиризин (по 10 мг 1 р./день). Оба препарата относятся

Таблица 2. Препараты глюкокортикостероидов для местного применения при лечении ринита [7, 8]

Table 2. Topical corticosteroids for rhinitis [7, 8]

Международное название препарата International Nonproprietary Name	Концентрация препарата Concentration	Дозировка Dosage	Структура и содержание спирта Structure and ethanol content
Препараты второго поколения (биодоступность <1%) Second-generation drugs (bioavailability <1%)			
Циклесонид Ciclesonide	50 мкг/спрей 50 µg/spray	По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 2 nasal inhalations in each nostril once daily	Водная суспензия в виде спрея Water suspension (spray)
	37 мкг/спрей 37 µg/spray	По 1 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 1 nasal inhalation in each nostril once daily	Аэрозоль (3,4% содержание спирта) Aerosol (ethanol content 3.4%)
Флутиказона фураат Fluticasone furoate	27,5 мкг/спрей 27.5 µg/spray	По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 2 nasal inhalations in each nostril once daily	Водная суспензия в виде спрея Water suspension (spray)
Флутиказона пропионат Fluticasone propionate	50 мкг/спрей 50 µg/spray	По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день или по 1 ингаляции в каждую ноздрю 2 р./день 2 nasal inhalations in each nostril once daily or 1 nasal inhalation in each nostril twice daily	Водная суспензия в виде спрея (0,25% содержание спирта) Water suspension (spray), ethanol content 0.25%
Мометазон Mometasone	50 мкг/спрей 50 µg/spray	По 2 ингаляции в каждую ноздрю 2 nasal inhalations in each nostril once daily	Водная суспензия в виде спрея Water suspension (spray)
Препараты первого поколения (биодоступность 10–50%) First-generation drugs (bioavailability 10–50%)			
Беклометазон Beclomethasone	42 мкг/спрей 42 µg/spray	По 1–2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 1 or 2 nasal inhalations in each nostril once daily	Водная суспензия в виде спрея (0,25% содержание спирта) Water suspension (spray), ethanol content 0.25%
Флунизолид Flunisolide	25 мкг/спрей 25 µg/spray	По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 2–3 р./день (не больше 4 р./день) 2 nasal inhalations in each nostril twice or thrice daily (no more than four times)	Водная суспензия в виде спрея (содержит пропиленгликоль) Water suspension (spray), contains propylene glycol
Триамцинолон Triamcinolone	–	По 2 ингаляции в каждую ноздрю, 1 р./день 2 nasal inhalations in each nostril once daily	Водная суспензия в виде спрея Water suspension (spray)

к категории В и признаны безопасными при использовании во время беременности [8]. Применяются также левоцетиризин (категория В) и фексофенадин (категория С).

Препараты первого поколения характеризуются высокой распространенностью и низкой стоимостью. Препаратом выбора среди них является хлорфенамин, что связано с его безопасностью даже в I триместре, доказанной многими доклиническими и клиническими исследованиями [7]. Принимать хлорфенамин следует по 4 мг каждые 4–6 ч. Доступны также формы препарата, содержащие по 8 мг (принимать по 1 таблетке 3 р./день) и по 12 мг (принимать по 1 таблетке 2 р./день). Ежедневная доза не должна превышать 24 мг [7–9].

Антигистаминные препараты для интраназальных ингаляций (азеластин и олопатодин) не должны применяться в связи с отсутствием данных об их безопасности [4].

Антиконгестанты. Эти препараты обладают выраженным вазоконстрикторным действием. Данные об их способности проникать через плаценту отсутствуют. Антиконгестанты для интраназальных ингаляций используются в целях облегчения тяжелой заложенности носа во время беременности, но не более 3 дней подряд. Наибольшее распространение при этом получил оксиметазолин, однако существуют данные о его негативном влиянии на процесс роста плода [8]. Антиконгестанты для приема внутрь не рекомендованы в I триместре в связи с предполагаемым риском развития пороков у плода [8]. Во II и III триместрах рекомендуется использование псевдоэфедрина [8].

Псевдоэфедрин следует принимать по 60 мг не более 4 р./день или по 120 мг не более 2 р./день. Прием псевдоэфедрина в I триместре ассоциирован с повышенным риском развития у плода гастрошизиса (примерно 1 случай на 10 тыс. новорожденных) или недоразвития конечностей [9].

Фенилэфрин не рекомендуется использовать во время беременности, что связано с его низкой эффективностью и высоким риском побочных эффектов [9]. Для достижения выраженного терапевтического эффекта возможно одновременное использование антигистаминных средств с псевдоэфедрином (во II триместре) или с ГКС для интраназальных ингаляций (в I триместре) [10].

Лечение травмами. Беременным женщинам не рекомендуется использовать лекарственные травы ввиду неизвестности их безопасности.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Начинать любые формы АСИТ впервые во время беременности недопустимо из-за высокого риска развития анафилактического шока или других системных аллергических реакций. Если данная терапия была начата ранее, после наступления беременности возможно ее возобновление. Проведенные клинические исследования не выявили повышенного риска развития акушерских осложнений и пороков у плода при применении АСИТ [7].

- Возобновлять АСИТ у беременных целесообразно, если:
- до наступления беременности АСИТ приводила к снижению выраженности симптомов заболевания;
 - в анамнезе отсутствуют случаи системных аллергических реакций;
 - для достижения заметного эффекта достаточно поддерживать или минимальной терапевтической дозы.

Во время беременности рекомендуется постепенно уменьшать дозу вводимого аллергена для снижения риска развития системных аллергических реакций. В случае развития подобной реакции проведение АСИТ полностью останавливается.

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ВАЗОМОТОРНЫЙ РИНИТ

Медикаментозный вазомоторный ринит развивается вследствие чрезмерного воздействия лекарственных препаратов на слизистую полости носа. Чаще всего причиной заболевания является слишком частое применение интраназальных спреев, содержащих оксиметазолин. В основе патогенеза заболевания лежит адаптация рецепторов слизистой носа и эндотелия сосудов к постоянному воздействию лекарства, что ведет к снижению его терапевтического эффекта и вынужденному повышению доз. Лечение медикаментозного вазомоторного ринита заключается в отмене принимаемого препарата и назначении интраназальных форм ГКС [6, 10].

КРАПИВНИЦА И АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Крапивница (в т. ч. не сопровождающаяся ангионевротическим отеком) может развиваться у беременных из-за обострения любых аллергических заболеваний, приобретенных ранее. В тех случаях, когда крапивница появляется впервые во время беременности, принято говорить о крапивнице беременных. Данное заболевание имеет тенденцию к повторению в следующей беременности [9, 11]. Патогенез крапивницы беременных до конца не ясен, существуют предположения о роли аллергической сенсибилизации к плацентарным гормонам.

Диагностика крапивницы беременных основывается на выявлении характерных изменений кожных покровов. Важно провести дифференциальный поиск между крапивницей и дерматозами беременных, аутоиммунным прогестероновым дерматитом, зудящими уртикарными папулами и бляшками беременных и другими зудящими дерматозами беременных (пемфигоид, пруриго, холестаз) [12].

АУТОИММУННЫЙ ПРОГЕСТЕРОНОВЫЙ ДЕРМАТИТ БЕРЕМЕННЫХ (АПД)

Для АПД характерны папулопустулезная сыпь, транзиторный артрит и эозинофилия в тканях и периферическом кровотоке. При внутрикожном введении водного раствора прогестерона у пациенток развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа. Риск самопроизвольного выкидыша при данном состоянии повышен [12]. При аллергической сенсибилизации к прогестерону крапивница может развиваться даже вне беременности, обычно она проявляется за 7–10 дней до начала менструации [13–15]. В некоторых случаях возможно развитие прогестерон-индуцированного анафилактического шока.

ЗУДЯЩИЕ УРТИКАРНЫЕ ПАПУЛЫ И БЛЯШКИ БЕРЕМЕННЫХ

Данное заболевание представляет собой зудящий дерматоз неясной этиологии, развивающийся примерно в 0,5% беременностей. Высыпания обычно изначально появляются в области стрий на животе, а затем распространяются на бедра, ягодицы и, иногда, руки. Высыпания никогда не затрагивают область пупка, что является отличительной особенностью данного заболевания [15].

ЛАРИНГОПАТИЯ БЕРЕМЕННЫХ

Ларингопатия беременных — редкое воспалительное неинфекционное заболевание, развивающееся, как прави-

ло, при многоплодной беременности, клинически похожее на ангионевротический отек гортани [16, 17]. Точный патогенез заболевания неизвестен, однако высказываются предположения о патологической реакции слизистой гортани на вырабатывающиеся во время беременности гормоны. Выделяют острую форму ларингопатии, манифестирующую незадолго до родов, и хроническую форму, развивающуюся в более ранние сроки. Вне зависимости от формы заболевание полностью регрессирует после родов.

Симптомы ларингопатии беременных:

- прогрессирующее диспноэ;
- охриплость голоса;
- боль в горле;
- общая слабость;
- лимфаденопатия;
- кашель;
- лейкоцитоз и повышенная СОЭ (40–60 мм/ч).

При осмотре слизистая гортани и надгортанника имеет пятнистый вид, воспалена и отечна. При микроскопическом исследовании определяется отек и инфильтрация лимфоцитами подслизистого слоя.

ЛЕЧЕНИЕ

Наиболее эффективным методом лечения острых аллергических заболеваний, проявляющихся изменениями кожных покровов, является исключение контакта беременной женщины с аллергенами. При необходимости симптоматического лечения назначают блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, например, цетиризин. Обострения заболеваний обычно эффективно купируются пероральным приемом преднизолона (не рекомендован в I триместре). Для лечения хронических форм с выраженными симптомами возможно использование омализумаба [17].

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ

Течение атопического дерматита (АД), как и других атопических заболеваний, может во время беременности обостряться, ослабевать или оставаться неизменным [16, 17].

Диагностика. АД обычно манифестирует в юности или раннем детстве, поэтому пациентки хорошо информированы о своем заболевании. Наиболее характерными признаками этого заболевания являются [14, 15]:

- интенсивный зуд;
- хроническое рецидивирующее течение;
- кожные поражения в виде сыпи, склонные к распространению;
- атопия.

Дифференциальная диагностика. При подозрении на АД дифференциальная диагностика должна включать в себя следующие заболевания [15]:

♦ *Идиопатический зуд беременных* — обычно развивается в I триместре. Главным признаком его являются экскориации. Предполагается, что в основе патогенеза лежит вызванное эстрогенами изменение функции печени, приводящее к нарушению обмена билирубина.

♦ *Холестаз беременных* — характеризуется преимущественно зудом ладоней и стоп. Из кожных поражений определяются только умеренные экскориации [18]. Зуд при холестазах объясняется повышением концентрации желчных кислот в сыворотке крови.

♦ *Пруриго беременных* — развивается во II и III триместрах и характеризуется кожными поражениями в виде эритематозно-папулезной сыпи и экскориаций. Кожные поражения локализируются преимущественно на передней брюшной стенке.

♦ *Зудящий фолликулит беременных* — чаще всего развивается в III триместре. Кожные поражения представлены фолликулярными папулами и пустулами, располагающимися на туловище или конечностях.

Лечение АД следует начинать еще до беременности. Основу лечения должны составлять мероприятия по предотвращению контакта беременной с аллергенами и различные симптоматические средства. Терапию метотрексатом или фотохимиотерапией следует прекратить за 3 мес. до планируемой беременности [18].

Эмоленты. Эффективны для контроля симптомов при АД. Безопасны во время беременности [18].

Антигистаминные средства для приема внутрь. Показанием к применению является выраженный зуд. Препараты выбора — лоратадин, цетиризин и хлорфенирамин. Так как хлорфенирамин обладает выраженным седативным действием, его рекомендуется принимать в вечернее время [18].

Топические формы глюкокортикостероидов. Местное применение ГКС (слабых и средней силы) оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении АД и безопасно на протяжении всей беременности [18]. Применение же сильных и очень сильных ГКС следует ограничить (особенно в III триместре) ввиду доказанного риска рождения маловесного ребенка [19, 20].

Препаратом выбора является гидрокортизон (0,5–2,5%, 2 р./день, до полного купирования симптомов). Начинать терапию рекомендуется именно с этого препарата ввиду того, что по сравнению с другими он почти не угнетает синтез эндогенных ГКС [9]. Препараты средней силы и выше следует наносить с осторожностью и только на те места, зуд которых не облегчается слабыми ГКС. Если для облегчения симптомов необходимо назначение сильных или очень сильных ГКС, следует применять максимально низкую эффективную дозу препарата [18].

Глюкокортикостероиды для приема внутрь. Препараты ГКС следует назначать пациентам с АД только при неэффективности терапии местными формами. Препаратом выбора в таких случаях является преднизолон. Применение ГКС следует по возможности избегать в I триместре беременности.

Местные формы такролимуса и пимекролимуса. Несмотря на доказанную безопасность данных препаратов, их применение во время беременности следует ограничить ввиду недостаточного количества проведенных клинических исследований.

Дупилумаб обеспечивает эффективное облегчение симптомов АД путем связывания альфа-субъединицы рецепторов к интерлейкинам ИЛ-4 и ИЛ-13. Несмотря на обнадеживающие результаты испытаний на животных, ввиду отсутствия клинических исследований данный препарат не рекомендован во время беременности.

Лечение бактериальной суперинфекции. При развитии различных бактериальных осложнений АД (чаще всего из-за инфицирования *Staphylococcus aureus*) рекомендуется назначать препараты защищенных пенициллинов. При аллергии на пенициллин препаратом выбора является эритромицин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ♦ Диагностика и лечение аллергических заболеваний должны быть начаты до наступления беременности с целью безопасного проведения кожных проб и стресс-тестов.
- ♦ Из рассматриваемых заболеваний наиболее частыми во время беременности являются вазомоторный ринит беременных, аллергический ринит, синусит и медикаментозный вазомоторный ринит. Лечение их следует начинать с немедикаментозных методов.
- ♦ Вазомоторный ринит беременных клинически проявляется заложенностью носа и слизистыми выделениями из носа. Диагноз ставится при сохранении симптомов не менее 6 нед. и при отсутствии признаков ринита другой этиологии. Для купирования симптомов достаточно проведения регулярных орошений полости носа солевыми растворами.
- ♦ Лечение аллергического ринита проводится ингаляционными формами кромолина натрия (2С), ГКС (2С) и блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов (цетиризин и лоратадин (2С)).
- ♦ Лечение АД следует начинать с мероприятий по предотвращению контакта с аллергенами, назначения эмоленов и оральных антигистаминных средств. Дополнительное лечение включает гидрокортизон в формах для местного применения (2С). ГКС средней силы и выше следует применять с осторожностью.

Литература/References

1. FDA Announcement: (Electronic resource). URL: https://www.federalregister.gov/articles/2014/12/04/2014-28241/content-and-format-of-labeling-for-human-prescription-drug-and-biological-products-requirements-for?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery (access date: 23.10.2019).
2. Rabago D., Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. *Am Fam Physician*. 2009;80:1117.
3. Garavello W., Somigliana E., Acaia B. et al. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;151:137. DOI: 10.1159/000236003.
4. Ayrim A., Keskin E.A., Ozol D. et al. Influence of self-reported snoring and witnessed sleep apnea on gestational hypertension and fetal outcome in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283:195. DOI: 10.1007/s00404-009-1327-2.
5. Powell H., Murphy V.E., Hensley M.J. et al. Rhinitis in pregnant women with asthma is associated with poorer asthma control and quality of life. *J Asthma*. 2015;52:1023. DOI: 10.3109/02770903.2015.1054403.
6. Bérard A., Sheehy O., Kurzinger M.L., Juhaeri J. Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:97. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.021.
7. Namazy J.A., Schatz M. The safety of intranasal steroids during pregnancy: A good start. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:105. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.026.
8. Yau W.P., Mitchell A.A., Lin K.J. et al. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. *Am J Epidemiol*. 2013;178:198. DOI: 10.1093/aje/kws427.
9. Meltzer E.O., Ratner P.H., McGraw T. Oral Phenylephrine HCl for Nasal Congestion in Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized, Open-label, Placebo-controlled Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3:702. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.007.
10. Caverro-Carbonell C., Vinkel-Hansen A., Rabanque-Hernández M.J. et al. Fetal Exposure to Montelukast and Congenital Anomalies: A Population Based Study in Denmark. *Birth Defects Res*. 2017;109:452. DOI: 10.1002/bdra.23621.
11. Dykewicz M.S., Wallace D.V., Baroody F. et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119:489. DOI: 10.1016/j.anai.2017.08.012.
12. Dombrowski M.P., Schatz M. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February. 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008;111:457. Reaffirmed 2019.
13. Shaikh W.A., Shaikh S.W. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy*. 2012;67:741. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02815.x.
14. Namazy J.A., Schatz M., Yang S.J., Chen W. Antibiotics for respiratory infections during pregnancy: prevalence and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:1256. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.015.
15. Prieto-García A., Sloane D.E., Gargiulo A.R. et al. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful *in vitro* fertilization. *Fertil Steril*. 2011;95:1121.e9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.038.
16. Foer D., Buchheit K.M., Gargiulo A.R. et al. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:723. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.03.003.

17. Namazy J., Cabana M.D., Scheuerle A.E. et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:407. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.025.
18. Chi C.C., Kirtschig G., Aberer W. et al. Evidence-based (S3) guideline on topical corticosteroids in pregnancy. *Br J Dermatol*. 2011;165:943. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10513.x.
19. Chi C.C., Mayon-White R.T., Wojnarowska F.T. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:884. DOI: 10.1038/jid.2010.392.
20. Chi C.C., Wang S.H., Mayon-White R., Wojnarowska F. Pregnancy outcomes after maternal exposure to topical corticosteroids: a UK population-based cohort study. *JAMA Dermatol*. 2013;149:1274. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.5768.

Сведения об авторах:

¹Боровкова Екатерина Игоревна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0001-7140-262X;

²Боровков Иван Максимович — студент 5 курса, ORCID iD 0000-0002-2017-8047;

³Королева Валерия Игоревна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0003-0502-3802;

⁴Пащенко Александр Александрович — клинический ординатор.

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

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 119146, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19/1.

³ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Контактная информация: Боровкова Екатерина Игоревна, e-mail: Katyanikitina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.10.2019.

About the authors:

¹Ekaterina I. Borovkova — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0001-7140-262X;

²Ivan M. Borovkov — medical student of the 5th course, ORCID iD 0000-0002-2017-8047;

³Valeriya I. Koroleva — MD, resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-0502-3802;

⁴Aleksandr A. Pashchenko — MD, resident.

¹Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation.

²Sechenov University. 19/1, Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119146, Russian Federation.

³National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov. 4, Oparina str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: Ekaterina I. Borovkova, e-mail: Katyanikitina@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 16.10.2019.

Аntenатальная поддержка микронутриентами — залог здоровья будущего ребенка

Е.И. Боровкова¹, А.Л. Заплатников², Е.Д. Ждакаева²

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Адекватное потребление макро- и микроэлементов во время беременности обеспечивает возрастающие потребности организма женщины и закладывает основы здоровья будущего ребенка. Согласно рекомендациям ВОЗ при невозможности соблюдения полноценного рациона питания или при наличии у беременной хронических заболеваний (патологии желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, гипотиреоза) обязательно дополнительное применение незаменимых микронутриентов. Результаты кохрейновских обзоров доказывают, что применение поливитаминных комплексов в популяции беременных из группы риска позволяет уменьшить частоту задержки роста плода и рождения маловесных новорожденных. Одним из микроэлементов, ежедневное поступление которого в организм в достаточном количестве крайне важно, является цинк. При легком дефиците цинка могут отмечаться рекуррентные респираторные инфекции, нарушения вкуса и запаха, «ночная слепота», снижение сперматогенеза, а иногда легкие проявления псориазоподобного дерматита. В свою очередь, тяжелый дефицит цинка характеризуется не только более частыми эпизодами инфекций и более выраженными поражениями кожи с развитием акродерматита, протекающего с эритематозным, чешуйчатым, везикулобуллезным или пустулезным проявлениями, локализованными преимущественно в периоральных и перианальных областях, но и алопецией, упорно рецидивирующими диареей, стоматитом и глосситом, задержкой роста и развития, а также различными психоневрологическими нарушениями.

Ключевые слова: беременность, новорожденный, младенец, витаминно-минеральный комплекс, микроэлементы, цинк, атопический дерматит, дефицит.

Для цитирования: Боровкова Е.И., Заплатников А.Л., Ждакаева Е.Д. Antenатальная поддержка микронутриентами — залог здоровья будущего ребенка. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):77–82. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-77-82.

Antenatal micronutrient support is essential for a healthy child

E.I. Borovkova¹, A.L. Zaplatnikov², E.D. Zhdarkaeva²

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

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Adequate intake of macro- and microelements during pregnancy meets the growing needs of a female organism and lays the basis for a child's health. According to the World Health Organization, in malnutrition or chronic health conditions (i. e. gastrointestinal disorders, diabetes, hypothyroidism etc.) in a pregnant woman, additional intake of essential micronutrients is required. Cochrane Reviews demonstrate that multivitamin supplements reduce the occurrence of intrauterine growth restriction and low birthweight. Zinc is a microelement whose adequate intake is of crucial importance. Mild zinc deficiency manifests as recurrent respiratory infections, taste and smell loss, night blindness, impaired spermatogenesis, and (sometimes) mild psoriasis-like dermatitis. Severe zinc deficiency is characterized by more often respiratory infections and more severe skin conditions (e. g., acrodermatitis with erythematous, squamous, vesicular bullous, or pustular rash in perioral and perianal areas), alopecia, persistent diarrhea, stomatitis, and glossitis, growth and developmental delay, and various psychoneurological disorders.

Keywords: pregnancy, newborn, infant, vitamin mineral supplement, microelements, zinc, atopic dermatitis, deficiency.

For citation: Borovkova E.I., Zaplatnikov A.L., Zhdarkaeva E.D. Antenatal micronutrient support is essential for a healthy child. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):77–82. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-77-82.

ВВЕДЕНИЕ

Адекватное потребление макро- и микроэлементов во время беременности обеспечивает возрастающие потребности организма женщины и закладывает основы здоровья будущего ребенка [1].

Последствия недостаточного или чрезмерного поступления определенных питательных веществ могут наблюдаться как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Как недоедание, так и чрезмерное поступление питательных ве-

ществ к плоду могут привести к постоянным изменениям метаболических путей и повысить риск заболеваний у детей и взрослых. Модель происхождения и развития заболевания (гипотеза Баркера) предполагает, что внутриутробная среда вызывает эпигенетические модификации, которые меняют экспрессию генов и тем самым закладывают основы для развития болезни [2]. основополагающие исследования состояния здоровья взрослых, матери которых голодали во время Второй мировой войны, подтвердили эту гипотезу [3].

Во время беременности оптимальным является потребление 2200–2900 ккал/сут, т. е. калорийность рациона должна возрасти на 450 ккал/сут со второй половины беременности. Ежедневное употребление фруктов (до 2,5 чашки), овощей (до 3,5 чашки), зерновых и злаков (120–250 г), белка (100–150 г), молочных продуктов (3 чашки) позволяет обеспечить все необходимые потребности [4, 5].

При соблюдении сбалансированного рациона питания организм получает необходимое количество основных питательных веществ [5]. Состав ряда из них после термической обработки меняется, что требует дополнительного применения витаминно-минеральных комплексов (ВМК). К веществам, которые необходимо дополнительно вводить в ежедневный рацион беременных, относятся железо (27 мг), кальций (1000 мг), фолиевая кислота (400 мкг в I и 600 мкг во II–III триместрах), йод — 150 мкг, витамин D₃ (400 МЕ) и цинк (12 мг) [4, 5].

В доступной литературе имеется большое количество публикаций, посвященных последствиям антенатального дефицита фолиевой кислоты, йода, кальция и железа. Согласно рекомендациям ВОЗ при невозможности соблюдения полноценного рациона питания или при наличии у беременной хронических заболеваний (патологии желудочно-кишечного тракта, сахарного диабета, гипотиреоза) обязательным является дополнительное применение незаменимых микронутриентов. К ним относятся ежедневные добавки 30–60 мг элементарного железа, 1500–2000 мг элементарного кальция, 400 мкг фолиевой кислоты, 150 мкг йода и 200–600 МЕ витамина D₃ [6]. Согласно результатам кохрейновских обзоров применение поливитаминных комплексов беременными из группы риска позволяет уменьшить частоту задержки роста плода и число рождения маловесных новорожденных [7].

Роль цинка в гомеостазе

Одним из микроэлементов, ежедневное поступление которого в организм в достаточном количестве крайне важно, является цинк. Основные источники цинка — продукты животного происхождения (мясо, яйца, птица). Некоторое его количество также присутствует в злаках и овощах [8–12]. Доказано многогранное влияние цинка на различные звенья гомеостаза организма. Установлено, что цинк играет важную роль в росте, восстановлении тканей и заживлении ран, толерантности к углеводам, синтезе гормонов и иммунном ответе. Так, от его содержания в организме в физиологических концентрациях зависит активность, стабилизация и депонирование гормонов нейрорегуляции, поджелудочной, щитовидной и половых желез, а также надпочечников. Цинк входит в состав более 2700 ферментов, а также выступает как синергист/антагонист многих микроэлементов (железа, магния, меди и др.) и витаминов (фолиевой кислоты, витаминов А, Е и др.), влияя на их метаболизм. Установлено также, что цинк стимулирует кроветворение [8–12].

Особое внимание уделяется иммуномодулирующим эффектам цинка [13–20]. В настоящее время не все опосредованные цинком иммуноотпорные механизмы установлены, но многие из них уже расшифрованы. Так, установлено, что цинк служит кофактором тимического гормона тималина, а также участвует в трансдукции сигналов у лейкоцитов. Показано также положительное влияние цинка на пролиферацию лимфоцитов в присутствии фитогемагглютина

или конканавалина А. При этом в экспериментах *in vitro*, а также в исследованиях *in vivo* установлено, что цинк принимает участие в регуляции активности Т-лимфоцитов (как хелперов, так и киллеров), макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов, тучных клеток и, в меньшей степени, В-лимфоцитов. Кроме того, доказано модулирующее влияние цинка на механизмы экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости II класса и иммунотропных рецепторов, а также на процессы выработки цитокинов [13–20].

Дефицит цинка и его проявления

Принимая во внимание многофакторное позитивное влияние цинка на гомеостаз организма, становятся понятными нарушения различных органов и систем при его дефиците. При этом следует отметить, что клинические проявления цинк-дефицитных состояний многообразны, неспецифичны и во многом зависят от тяжести дефицита [10, 12, 21–26]. Так, при легком дефиците цинка могут отмечаться рекуррентные респираторные инфекции, нарушения вкуса и запаха, «ночная слепота», снижение сперматогенеза, а иногда легкие проявления псориазоподобного дерматита. В свою очередь, тяжелый дефицит цинка характеризуется не только более частыми эпизодами инфекций и более выраженными поражениями кожи (акродерматитом с эритематозными, чешуйчатными, везикулобуллезными или пустулезными проявлениями преимущественно в периоральных и перианальных областях), но и алопецией, упорно рецидивирующими диареей, стоматитом и глосситом, задержкой роста и развития, а также различными психоневрологическими нарушениями (депрессией, нистагмом, тремором, дизартрией, дефицитом внимания и нарушением концентрации и др.) [10, 12, 21–26].

Установлено, что основной причиной дефицита цинка является алиментарный фактор [8–12, 21–26]. При этом у детей старше года и у взрослых состояния, опосредованные дефицитом цинка, развиваются преимущественно из-за недостаточного содержания цинка в рационе (в первую очередь при вегетарианстве и в тех случаях, когда имеет место минимальное потребление мяса), для младенцев, родившихся недоношенными, — при вскармливании продуктами питания, не адаптированными для этой категории пациентов. В ряде случаев дефицит цинка может развиваться даже при достаточном его содержании в рационе (при синдроме мальабсорбции различного генеза, воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона, язвенном колите), поражениях печени и почек, а также при избыточно повышенном содержании в рационе фитатов и клетчатки, которые препятствуют всасыванию микроэлементов из кишечника, и др.). Кроме того, дефицит цинка может развиваться у пациентов с серповидноклеточной анемией (в результате хронического гемолиза, повышенной экскреции с мочой и нарушением всасывания), муковисцидозом, энтеропатическим акродерматитом. В случае тяжелых поражений печени дефицит цинка развивается из-за гипоальбуминемии, сниженного потребления и повышенной экскреции с мочой. При нефротическом синдроме дефицит цинка обусловлен повышенным выведением цинка с мочой, а у пациентов с уремией — из-за снижения потребления с пищей, мальабсорбции и/или избыточного его выведения при диализе. Следует отметить, что неадекватное парентеральное питание также может стать причиной развития цинк-дефицитного состояния [8–12, 21–26].

Влияние дефицита цинка на течение беременности, родов и антенатального периода

Учитывая многогранную физиологическую роль цинка в организме, особый практический интерес в перинатологии представляют вопросы, связанные с особенностями течения беременности и родов, состоянием плода и новорожденного ребенка при дефиците данного микроэлемента и возможностью его коррекции в прегравидарный и антенатальный периоды [27–39]. Так, в 2014 г. был проведен систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, посвященных изучению влияния добавок цинка во время беременности на ее исходы, особенности родов и состояние плода и новорожденного [27]. Метаанализ основывался на данных 21 клинического исследования, в которые были включены более 17 тыс. беременных женщин, рандомизированных на 3 группы (в основной группе применялись добавки цинка в суточной дозе от 5 мг до 90 мг, в сравнительной — плацебо, в контрольной назначения отсутствовали). При этом одним из основных условий включения исследований в систематический обзор являлось начало применения добавок цинка или плацебо до 27 нед. беременности. Следует особо отметить, что большинство женщин находилось в условиях низкого и среднего уровня доходов, для которых характерны высокие показатели распространенности дефицита цинка и перинатальной смертности [27].

Результаты проведенного анализа показали, что на фоне приема добавок цинка отмечается сокращение частоты преждевременных родов на 14% (отношение риска (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,97), без статистического снижения риска развития задержки роста плода и рождения детей с гипотрофией (ОР 0,93; 95% ДИ 0,78–1,12). Кроме этого, авторы делают вывод о том, что для беременных женщин с низким уровнем доходов необходимо создать условия для улучшения общего нутритивного статуса, включая белково-калорийное питание, поскольку при дефиците цинка практически всегда имеет место дефицит и других питательных веществ [27].

В России также были проведены клинические исследования, результаты которых показали высокую распространенность нутритивного дефицита среди беременных [34, 35, 40]. Так, Т.И. Легонькова и соавт. (2018) [40] установили, что распространенность дефицита цинка у беременных женщин достигает 77%. Было также показано, что у цинк-дефицитных беременных женщин достоверно чаще отмечали железодефицитную анемию, угрозу прерывания беременности, выкидыши, гестозы, акушерские пособия в родах, а также осложнения в родовом и послеродовом периодах, рождение недоношенных и детей с внутриутробной задержкой развития ($p < 0,05$). При этом в работах Н.Э. Тоточиа и соавт. (2011) [33] и Ю.Э. Доброхотовой и соавт. (2017) [34] было доказано, что применение беременными женщинами сбалансированных ВМК эффективно предупреждает акушерские и перинатальные осложнения.

Особое внимание следует уделить также анализу работ, посвященных изучению профилактической эффективности добавления в рацион беременных женщин цинка с целью снижения частоты инфекционных и аллергических заболеваний у их будущих детей. Так, интересные результаты получены в двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании L.L. Iannotti et al. (2010) [31], которые изучали возможность снижения заболеваемости

и летальности при острых кишечных инфекциях (ОКИ) у детей грудного возраста при приеме добавок цинка матерями во время беременности и в течение первого месяца после родов. При этом было установлено, что включение в рацион беременных женщин и родильниц добавок цинка сопровождалось не только снижением частоты диареи у младенцев основной группы на 34% по сравнению с контролем, но и облегчало ее течение и уменьшало риск неблагоприятных исходов в целом ($p < 0,05$). Авторы также отметили, что в случае развития ОКИ у детей, рожденных от матерей, получавших добавки цинка во время беременности, достоверно быстрее купировались диарейный синдром (0,66; 95% ДИ 0,43–0,99; $p = 0,04$) и патологические изменения в копрограмме (0,65; 95% ДИ 0,46–0,92; $p = 0,01$) [31].

Считаем целесообразным отдельно остановиться на анализе результатов проспективного исследования (его продолжительность — 14 лет) детей, рожденных от матерей с различным содержанием цинка в организме (146 пар «мать — ребенок»), проведенного Т.И. Легоньковой и соавт. (2018) [40]. При этом была показана корреляционная взаимосвязь между уровнями цинка в сыворотке крови родильницы и ее новорожденного ребенка. Авторами установлено, что у 94% детей, рожденных с дефицитом цинка, его недостаточность сохранялась на протяжении всего периода наблюдения. При анализе состояния здоровья детей было отмечено, что на 1-м году жизни у младенцев с цинк-дефицитным состоянием достоверно чаще выявляли рахит, анемию, атопический дерматит и другие аллергические реакции ($p < 0,05$) [40].

Более ранняя манифестация и упорное течение атопического дерматита у детей с дефицитом цинка при этом могут быть объяснены ролью цинка в регуляции иммунного ответа, которая ранее уже обсуждалась в настоящей публикации, а также его значением для нормального состояния кожи, поскольку обеспечение адекватной работы цинкопосредованных мембранных барьеров препятствует избыточной трансэпидермальной потере воды. В связи с этим при недостаточности цинка в организме создаются условия для нарушения нормального баланса субпопуляций лимфоцитов, цитокинов, активации и апоптоза иммунокомпетентных клеток, мастоцитов и эозинофилов. Кроме того, увеличивается проницаемость для аллергенов из-за нарушения защитных функций естественных барьеров. Учитывая это, добавление цинка в рацион беременных женщин можно рассматривать также и как неспецифический способ уменьшения частоты и выраженности атопического дерматита у их будущих младенцев.

Принимая во внимание представленные выше данные, можно понять обязательное включение ВМК в рацион беременных женщин в качестве эффективного способа профилактики акушерских и перинатальных осложнений, а также снижения риска развития патологических изменений у плода, новорожденного и младенца. При этом одним из доступных и сбалансированных по составу ВМК, специально разработанных для беременных и кормящих женщин, является Витрум Пренатал Плюс (табл. 1) [41].

Преимуществом данного ВМК является, прежде всего, то, что он содержит рекомендованные ВОЗ дозы железа, фолиевой кислоты и йода. В его состав также входит холекальциферол (витамин D_3) в той форме, которая обеспечивает гарантированное всасывание и усвоение витамина. Большинство пренатальных витаминов содержат 400 МЕ

Таблица 1. Состав витаминно-минерального комплекса Витрум Пренатал Плюс в сравнении с рекомендуемыми нормами для беременных и кормящих [41]**Table 1.** Composition of multivitamin complex Vitrum Prenatal Plus and daily dosages recommended for pregnancy and breastfeeding [41]

Вещество Substance	1 таблетка 1 tablet contains	Процент от рекомендуемого уровня / % of recommended daily intake		
		Беременные (до 20 нед.) Pregnancy <20 weeks	Беременные (после 20 нед.) Pregnancy >20 weeks	Кормящие Breastfeeding
Ретинола ацетат (витамин А), мг Retinol acetate (vitamin A), mg	0,75	83%	75%	58%
Бета-каротин, мг / Beta carotene, mg	1,5	30%	30%	30%
Альфа-токоферола ацетат (витамин Е), мг Alpha-tocopherol acetate (vitamin E), mg	20,1	134%	118%	106%
Холекальциферол (витамин D ₃), мкг Cholecalciferol (vitamin D ₃), µg	10	100%	80 %	80%
Аскорбиновая кислота (витамин С), мг Ascorbic acid (vitamin C), mg	120	133%	120%	100%
Тиамин мононитрат (витамин В ₁), мг Thiamine mononitrate (vitamin B ₁), mg	3	200%	176%	167%
Рибофлавин (витамин В ₂), мг Riboflavin (vitamin B ₂), mg	3.4	189%	170%	162%
Пиридоксина гидрохлорид (витамин В ₆), мг Pyridoxine hydrochloride (vitamin B ₆), mg	3	150%	130%	120%
Фолиевая кислота, мкг / Folic acid, µg	400	100%	67%	80%
Цианокобаламин (витамин В ₁₂), мкг Cyanocobalamin (vitamin B ₁₂), µg	4.5	150%	129%	129%
Ниацин (никотинамид), мг Niacin (nicotinamide), mg	20	100%	91%	87%
Пантотеновая кислота (витамин В ₅), мг Pantothenic acid (vitamin B ₅), mg	7	140%	117%	100%
Д-биотин, мкг / D-biotin, µg	30	60%	60%	60%
Кальций, мг / Calcium, mg	200	20%	15%	14%
Железо, мг / Iron, mg	32	178%	97%	178%
Цинк, мг / Zinc, mg	18	150%	120%	120%
Медь, мг / Cuprum, mg	2	200%	182%	143%
Марганец, мг / Manganese, mg	3.3	165%	150%	118%
Хром, мкг / Chrome, µg	25	50%	50%	50%
Йод, мкг / Iodine, µg	150	100%	68%	52%
Селен, мкг / Selen, µg	25	45%	38%	38%

витамина D, однако зачастую в их состав входит эргокальциферол (витамин D₂). Витамин D₃ легче превращается в активные формы витамина D и более эффективен для увеличения концентрации 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови.

Витрум Пренатал Плюс содержит цинк в физиологической дозировке (18 мг), что позволяет не только восполнить потребности организма беременной, но и предотвратить развитие передозировки [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время беременности женщин возможности проведения высококачественных исследований с их участием ограничены. В связи с этим остается еще много нерешенных вопросов, среди которых актуальным является определение воздействия конкретных питательных веществ в контексте всей диеты, а также последствия недополучения микроу-

триентов в критические периоды внутриутробного развития [35, 36].

Пребывание беременной в условиях хронического стресса, проживание в неблагоприятных экологических условиях, невозможность соблюдения оптимального рациона питания с поправкой на возможные микронутриентные потери при приготовлении пищи и нарушении абсорбции витаминов — все это требует обязательного назначения в период беременности и лактации донатии микронутриентов.

Выбор хорошо сбалансированных ВМК позволяет минимизировать риски развития дефицита витаминов и микроэлементов на фоне беременности и улучшить прогнозы течения беременности, родов и состояния здоровья новорожденных детей и младенцев [37, 38].

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «НИЖФАРМ» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to JSC “NIZHPHARM” for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Ramakrishnan U., Grant F., Goldenberg T. et al. Effect of women’s nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(Suppl 1):285–301. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01281.x.
2. Barker D.J., Thornburg K.L. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(3):511–519. DOI: 10.1097/GRE.0b013e31829cb9ca.
3. Roseboom T., de Rooij S., Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82(8):485–491. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001.
4. Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. (Electronic resource). URL: <https://www.nap.edu/catalog/10026/dietary-reference-intakes-for-vitamin-a-vitamin-k-arsenic-boron-chromium-copper-iodine-iron-manganese-molybdenum-nickel-silicon-vanadium-and-zinc>. Access date: 04.03.2020.
5. Academy of Nutrition and Dietetics. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics Abstract: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome 2014. (Electronic resource). URL: <http://www.eatright.org/members/practicpapers>. Access date: 23.03.2020.
6. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. WHO; 2016. (Electronic resource). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-eng.pdf;jsessionid=B0B92BF4755844235E4C5C7567AAB427?sequence=1>. Access date: 23.03.2020.
7. Keats E.C., Tam E., Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.
8. King J.C., Shames D.M., Woodhouse L.R. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr.* 2000;130(Suppl. 5):1360–1366. DOI: 10.1093/jn/130.5.1360S.
9. Krebs N.E., Hambidge K.M. Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology. *Biometals.* 2001;14(3–4):397–412. DOI: 10.1023/A:1012942409274.
10. Скальный А.В. Цинк и здоровье человека. Оренбург: РИК ГОУ ОГе; 2003.
11. Brown K.H., Rivera J.A., Bhutta Z. et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document No. 1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr. Bull.* 2004;25(1 Suppl 2):S99–203. PMID: 18046856.
12. Florea D.I., Lypetz J.M., Millen E. et al. We and zinc. *Nutr Hosp.* 2012;27(3): 691–700. DOI: 10.3305/nh.2012.27.3.5697.
13. Шейбак В.М. Биологическое значение и регуляция гомеостаза цинка у млекопитающих. Проблемы здоровья и экологии. 2014;6:11–17.
14. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А. и др. Иммунофармакология микроэлементов. М.: КМК; 2000.
15. Rink L., Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:541–552. DOI: 10.1017/S0029665100000781.
16. Kabu K., Yamasaki S., Kamimura S. et al. Zinc is required for Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. *J Immunol.* 2006;177:1296–1305. DOI: 10.4049/jimmunol.177.2.1296.
17. Aydemir T.B., Blanchard R.K., Cousins R.J. Zinc supplementation of young men alters metallothionein, zinc transporter, and cytokine gene expression in leukocyte populations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:1699–1704. DOI: 10.1073/pnas.0510407103.
18. Hodkinson C.F., Kelly M., Alexander H.D. et al. Effect of zinc supplementation on the immune status of healthy older individuals aged 55–70 years: the ZENITH study. *J Gerontol A Biol Sci. Med. Sci.* 2007;62:598–608. DOI: 10.1093/gerona/62.6.598.
19. Intorre F., Polito A., Andriollo-Sanchez M. et al. Effect of zinc supplementation on vitamin status of middle-aged and older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1215–1223. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602844.
20. Карзакова Л.М., Ухтерова Н.Д., Борисова Л.В., Иванов Л.Н. Иммунологические и иммуногенетические маркеры хронической обструктивной болезни легких в условиях естественного дефицита цинка. *Медицинская иммунология.* 2008;10(6):513–518.
21. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements. National Academies Press, Washington, DC; 2006.
22. Jen M., Yan A.C. Syndromes associated with nutritional deficiency and excess. *Clin Dermatol.* 2010;28(6):669–685. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.029.
23. Студеникин В.М., Турсунжуаева С.Ш., Шелковский В.И. Цинк в нейропедиатрии и нейродетологии. *Лечащий врач.* 2012;1:44–47.
24. Халиуллина С.В. Клиническое значение дефицита цинка в организме ребенка. *Вестник современной клинической медицины.* 2013;6(3):73–76. DOI: 10.20969/VSKM.2013.6(3).72-78.
25. Hambidge K.M., Krebs N.F. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr.* 2007;137:1101–1105. DOI: 10.1093/jn/137.4.1101.
26. King J.C., Cousins R.J. Zinc. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th. Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J. et al. (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia; 2014.
27. Ota E., Mori R., Middleton P. et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2:CD000230. DOI: 10.1002/14651858.CD000230.pub5.

28. Aumeistere L., Ciproviča I., Zavadskā D. et al. Zinc Content in Breast Milk and Its Association with Maternal Diet. *Nutrients.* 2018;10(10):1438. DOI: 10.3390/nu10101438.
29. Watson L., Cartwright D., Jardine L.A. et al. Transient neonatal zinc deficiency in exclusively breastfed preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(3):319–322. DOI: 10.1111/jpc.13780.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: Zinc deficiency dermatitis in cholestatic extremely premature infants after a nationwide shortage of injectable zinc — Washington, DC, December 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(7):136–137. PMID: 23425963.
31. Iannotti L.L., Zavaleta N., León Z. et al. Maternal zinc supplementation reduces diarrheal morbidity in peruvian infants. *J Pediatr.* 2010;156:960–964. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.12.023.
32. Osendarp S.J., van Raaij J.M., Darmstadt G.L. et al. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birthweight infants: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1080–1085. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04260-4.
33. Тотоchia Н.Э., Бекетова Н.А., Коновалова Л.С. и др. Влияние обеспеченности женщин витаминами на течение беременности. *Вопросы детской диетологии.* 2011;9(3):2–5.
34. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Прегравидарная подготовка: цели, задачи, возможности. *Эффективная фармакотерапия.* 2017;1:14–18.
35. Das J.K., Salam R.A., Mahmood S.B. et al. Food fortification with multiple micronutrients: impact on health outcomes in general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12:CD011400. DOI: 10.1002/14651858.CD011400.pub2.
36. Ota E., Tobe-Gai R., Mori R., Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD000032. DOI: 10.1002/14651858.CD000032.pub2.
37. Abu-Saad K., Fraser D. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol Rev* 2010;2010;32:5–25. DOI: 10.1093/epirev/mxq001.
38. Vitamin supplementation in pregnancy. *Drug Ther Bull Drug Ther Bull.* 2016;54(7):81–84. DOI: 10.1136/dtb.2016.7.0414.
39. Савченко Т.Н., Дергачева И.А., Агаева М.И. Микронутриенты и беременность. *PMЖ. Мать и дитя.* 2016;15:1005–1008.
40. Легонькова Т.И., Штыкова О.Н., Войтенкова О.В., Степина Т.Г. Клиническое значение цинка: Результаты проспективного наблюдения за детьми в течение 14 лет. *Медицинский совет.* 2018;11:147–154.
41. Витрум® Пренатал Плюс (Vitrum® Prenatal Plus) инструкция по применению. (Электронный ресурс). URL: <https://www.vidal.ru/drugs/vitrum-prenatal-plus>. Дата обращения: 28.04.2020.

References

1. Ramakrishnan U., Grant F., Goldenberg T. et al. Effect of women’s nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26(Suppl 1):285–301. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01281.x.
2. Barker D.J., Thornburg K.L. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(3):511–519. DOI: 10.1097/GRE.0b013e31829cb9ca.
3. Roseboom T., de Rooij S., Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev.* 2006;82(8):485–491. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2006.07.001.
4. Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. (Electronic resource). URL: <https://www.nap.edu/catalog/10026/dietary-reference-intakes-for-vitamin-a-vitamin-k-arsenic-boron-chromium-copper-iodine-iron-manganese-molybdenum-nickel-silicon-vanadium-and-zinc>. Access date: 04.03.2020.
5. Academy of Nutrition and Dietetics. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics Abstract: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome 2014. (Electronic resource). URL: <http://www.eatright.org/members/practicpapers>. Access date: 23.03.2020.
6. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. WHO; 2016. (Electronic resource). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250796/9789241549912-eng.pdf;jsessionid=B0B92BF4755844235E4C5C7567AAB427?sequence=1>. Access date: 23.03.2020.
7. Keats E.C., Tam E., Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.
8. King J.C., Shames D.M., Woodhouse L.R. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr.* 2000;130(Suppl. 5):1360–1366. DOI: 10.1093/jn/130.5.1360S.
9. Krebs N.E., Hambidge K.M. Zinc metabolism and homeostasis: the application of tracer techniques to human zinc physiology. *Biometals.* 2001;14(3–4):397–412. DOI: 10.1023/A:1012942409274.
10. Skal’niy A.V. Zinc and human health. *Orenburg: RICK GOU OGe; 2003 (in Russ.).*
11. Brown K.H., Rivera J.A., Bhutta Z. et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document No. 1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1 Suppl 2):S99–203. PMID: 18046856.
12. Florea D.I., Lypetz J.M., Millen E. et al. We and zinc. *Nutr. Hosp.* 2012;27(3):691–700. DOI: 10.3305/nh.2012.27.3.5697.
13. Sheybak V.M. The biological significance and regulation of zinc homeostasis in mammals. *Problemy zdorov’ya i ekologii.* 2014;6:11–17 (in Russ.).
14. Kudrin A.V., Skalniy A.V., Zhavoronkov A.A. et al. Immunopharmacology of trace elements. М.: КМК; 2000 (in Russ.).

15. Rink L., Gabriel P. Zinc and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:541–552. DOI: 10.1017/S0029665100000781.
16. Kabu K., Yamasaki S., Kamimura S. et al. Zinc is required for Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. *J Immunol.* 2006;177:1296–1305. DOI: 10.4049/jimmunol.177.2.1296.
17. Aydemir T.B., Blanchard R.K., Cousins R.J. Zinc supplementation of young men alters metallothionein, zinc transporter, and cytokine gene expression in leukocyte populations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:1699–1704. DOI: 10.1073/pnas.0510407103.
18. Hodkinson C.F., Kelly M., Alexander H.D. et al. Effect of zinc supplementation on the immune status of healthy older individuals aged 55–70 years: the ZENITH study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62:598–608. DOI: 10.1093/gerona/62.6.598.
19. Intorre F., Polito A., Andriollo-Sanchez M. et al. Effect of zinc supplementation on vitamin status of middle-aged and older European adults: the ZENITH study. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:1215–1223. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602844.
20. Karzakova L.M., Ukhterova N.D., Borisova L.V., Ivanov L.N. Immunological and immunogenetic markers of chronic obstructive pulmonary disease in conditions of natural zinc deficiency. *Meditsinskaya immunologiya.* 2008;10(6):513–518 (in Russ.).
21. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements. National Academies Press, Washington, DC; 2006.
22. Jen M., Yan A.C. Syndromes associated with nutritional deficiency and excess. *Clin Dermatol.* 2010;28(6):669–685. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2010.03.029.
23. Studenikin V.M., Tursunkhuzhayeva S.Sh., Shelkovsky V.I. Zinc in neuropediatrics and neurodietology. *Lechashchiy vrach.* 2012;1:44–47 (in Russ.).
24. Khaliullina S.V. The clinical significance of zinc deficiency in the body of a child. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2013;6(3):73–76 (in Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2013.6(3).72-78.
25. Hambidge K.M., Krebs N.F. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr.* 2007;137:1101–1105. DOI: 10.1093/jn/137.4.1101.
26. King J.C., Cousins R.J. Zinc. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 11th. Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J. et al. (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia; 2014.
27. Ota E., Mori R., Middleton P. et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;2:CD000230. DOI:10.1002/14651858.CD000230.pub5.
28. Aumeistere L., Ciproviča I., Zavadskā D. et al. Zinc Content in Breast Milk and Its Association with Maternal Diet. *Nutrients.* 2018;10(10):1438. DOI: 10.3390/nu10101438.
29. Watson L., Cartwright D., Jardine L.A. et al. Transient neonatal zinc deficiency in exclusively breastfed preterm infants. *J Paediatr Child Health.* 2018;54(3):319–322. DOI: 10.1111/jpc.13780.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: Zinc deficiency dermatitis in cholestatic extremely premature infants after a nationwide shortage of injectable zinc — Washington, DC, December 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(7):136–137. PMID: 23425963.
31. Iannotti L.L., Zavaleta N., León Z. et al. Maternal zinc supplementation reduces diarrheal morbidity in peruvian infants. *J Pediatr.* 2010;156:960–964. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.12.023.
32. Osendarp S.J., van Raaij J.M., Darmstadt G.L. et al. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birthweight infants: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1080–1085. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04260-4.
33. Totochia N.E., Beketova N.A., Konovalova L.S. et al. The effect of providing women with vitamins during pregnancy. *Voprosy detskoy diyetologii.* 2011;9(3):2–5 (in Russ.).
34. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Pregravid preparation: goals, objectives, opportunities. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2017;1:14–18 (in Russ.).
35. Das J.K., Salam R.A., Mahmood S.B. et al. Food fortification with multiple micronutrients: impact on health outcomes in general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12:CD011400. DOI: 10.1002/14651858.CD011400.pub2.
36. Ota E., Tobe-Gai R., Mori R., Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):CD000032. DOI: 10.1002/14651858.CD000032.pub2.
37. Abu-Saad K., Fraser D. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol Rev.* 2010;32:5–25. DOI: 10.1093/epirev/mxq001.
38. Vitamin supplementation in pregnancy. *Drug Ther Bull Drug Ther Bull.* 2016;54(7):81–84. DOI: 10.1136/dtb.2016.7.0414.
39. Savchenko T.N., Dergacheva I.A., Agaeva M.I. Micronutrients and pregnancy. *RMJ.* 2016;15:1005–1008 (in Russ.).
40. Legon'kova T.I., Shtykova O.N., Voytenkova O.V., Stepina T.G. Clinical significance of zinc: Results of prospective observation of children for 14 years. *Meditsinskiy sovet.* 2018;11:147–154 (in Russ.).
41. Vitrum® Prenatal Plus — instructions for use. (Electronic resource). URL: <https://www.vidal.ru/drugs/vitrum-prenatal-plus>. Access date: 28.04.2020 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Боровкова Екатерина Игоревна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0001-7140-262X;

²Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе, ORCID iD 0000-0003-1303-8318;

³Ждакаева Екатерина Дмитриевна — клинический ординатор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ORCID iD 0000-0002-1065-1355.

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

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 28.04.2020.

About the authors:

¹Ekaterina I. Borovkova — MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0001-7140-262X;

²Andrey L. Zaplatnikov — MD, PhD, Professor, Vice-chancellor for Instructional Work, Head of Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, Professor of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0003-1303-8318;

³Ekaterina D. Zhdaakaeva — MD, Resident of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-1065-1355.

¹Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation.

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 28.04.2020.

VITRUM® Prenatal *Plus*

✓ **Оптимальное сочетание наиболее значимых витаминов и минералов**

🔗 **Сбалансированные дозировки каждого элемента****

🏆 **Высокое качество, проверенное временем**

🍷 **Удобный прием: 1 раз в сутки**



STADA

* В сравнении с Vitrum Пренатал Форте и Vitrum Пренатал.

** С учетом методических рекомендаций «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (МР 2.3.1.2432-08).
Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.001.E.003856.06.17. Дата выхода на рынок: июнь 2020. Номер материала: 6866862002HT0057

АО «Нинфарм» (группа STADA) 603950, Нижний Новгород, Бол. 439, в/п. Салтановск. д. 7. Тел: +7(831) 278-80-80, факс: +7(831) 430-72-26, med@stada.ru, www.stada.ru

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Миома матки больших размеров: тактика ведения на этапе прегравидарной подготовки, вынашивания беременности и родоразрешения

Л.В. Гутикова, Ю.В. Кухарчик

УО ГрГМУ, Гродно, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Миома матки — одна из наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы. Наметившаяся в последние годы тенденция к росту частоты миомы матки у пациенток молодого возраста привела к увеличению количества случаев сочетания этой патологии с беременностью. В статье представлено клиническое наблюдение успешной беременности и родов у женщины, которой за год до настоящей беременности была выполнена операция по поводу миомы матки больших размеров (размеры узла, по данным УЗИ, 18×16×18 см). Проведенное по cito во время операции гистологическое исследование удаленного миоматозного узла подтвердило доброкачественный характер новообразования (лейомиома), что позволило сохранить матку. После операции для снижения риска рецидива лейомиомы пациентке были назначены агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 3 менструальных циклов с переходом на комбинированные оральные контрацептивы на такой же период. При лечении лейомиомы матки у женщин с нереализованной репродуктивной функцией важен персонализированный подход, предусматривающий проведение операции до планирования беременности и консервативного лечения в до- и послеоперационном периоде для сохранения и улучшения фертильности.

Ключевые слова: миома матки, беременность, родоразрешение, миомэктомия, кесарево сечение, фертильность.

Для цитирования: Гутикова Л.В., Кухарчик Ю.В. Миома матки больших размеров: тактика ведения на этапе прегравидарной подготовки, вынашивания беременности и родоразрешения. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):83–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-83-87.

Large uterine fibroid: planning for pregnancy, carrying a pregnancy, and delivery

L.V. Gutikova, Yu.V. Kukharchik

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

ABSTRACT

Uterine fibroids are one of the most common benign tumours of the female reproductive system with a high prevalence worldwide. Recent upward trend in uterine fibroids in younger women has resulted in their more common occurrence in pregnancy. The paper addresses case history of successful pregnancy and childbirth in a woman who experienced a surgery for large uterine fibroid (18×16×18 cm by ultrasound) a year before this pregnancy. Immediate histological examination of the excised uterine fibroid has demonstrated its benign nature (leiomyoma) resulting in uterus preservation. Postoperatively, gonadotropin-releasing hormone antagonists for 3 menstrual cycles with treatment switching to combined oral contraceptive pills for 3 menstrual cycles were prescribed to reduce the risk of recurrence. Leiomyoma treatment in women with unrealized fertility requires personalized approach implying surgical intervention before pregnancy planning as well as pre- and postoperative treatment to maintain and boost fertility.

Keywords: uterine fibroid, pregnancy, delivery, myomectomy, caesarean section, fertility.

For citation: Gutikova L.V., Kukharchik Yu.V. Large uterine fibroid: planning for pregnancy, carrying a pregnancy, and delivery. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):83–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-83-87.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки — одна из наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы с высокой распространенностью в мире. В структуре гинекологической заболеваемости эта патология занимает второе место после воспалительных заболеваний органов малого таза, а ее частота варьирует в пределах 20–77% [1–4]. По данным зарубежных авторов, в среднем распространенность миомы матки составляет около 30% [5].

Наметившаяся в последние годы тенденция к росту частоты появления миоматозных узлов у пациенток молодого возраста привела к увеличению количества случаев сочетания данной патологии с беременностью, доля которых достигает 0,5–6,0% [6]. Следует особо отметить, что возраст женщин, у которых возникает миома матки, все чаще приходится на 30–35 лет и даже ранее, что может повлечь за собой не только нарушение фертильности, но и преждевременную утрату репродуктивной функции [7, 8].

Миома матки представляет собой моноклональную опухоль, которая возникает из гладкомышечной ткани матки. Причины развития и роста миоматозных узлов точно не известны, но установлен ряд факторов, являющихся доказанными стимуляторами роста миомы, в частности половые стероиды [2, 5, 7, 9]. Также хорошо изучены факторы расовой принадлежности и конституциональных особенностей (ожирение) женщины. Кроме того, описана роль репродуктивных и экологических факторов в развитии данной патологии. К наиболее распространенным репродуктивным факторам относят отсутствие беременности, раннее менархе и использование оральных контрацептивов до 16 лет. Среди дополнительных факторов выделяют факторы окружающей среды, дефекты питания, особенно дефицит витамина D, и токсины окружающей среды [4, 5, 10]. Установлено также, что особенности питания с высоким потреблением фруктов, овощей и нежирных молочных продуктов могут быть связаны с более низким риском развития миомы [11].

У большинства женщин миома матки протекает бессимптомно либо имеет место нарастающее развитие симптомов; критическими детерминантами ее клинических проявлений являются размеры и/или расположение миоматозных узлов. Наиболее частыми симптомами являются обильное менструальное кровотечение, дисменорея, нециклическая боль, нарушение мочеиспускания, запоры и т. д. [3, 11–13]. Кроме того, существует тесная связь между бесплодием и миомой. Так, исследования ряда авторов показали, что подслизистая, интрамуральная и субсерозная миомы по-разному влияют на фертильность, и они в основном связаны с вовлечением подслизистой оболочки, что ведет к дефектам имплантации [11, 13, 14].

Поскольку количество женщин репродуктивного возраста, имеющих миому матки, с каждым годом растет, акушерам-гинекологам все чаще приходится решать вопрос о тактике ведения этой группы пациенток на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности, родоразрешения и послеродового периода. Мы считаем, что каждое клиническое наблюдение, характеризующее особенности проявлений этого заболевания в реализации фертильности, позволит прогнозировать ожидаемые осложнения, разработать тактику ведения этих женщин, способствующую профилактике репродуктивных потерь.

Представляем собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Г., 32 года, поступила в Гродненский областной клинический перинатальный центр 05.11.2019 с диагнозом: «Беременность 268 дней; послеоперационный рубец матки (миомэктомия в 2018 г.); хронический гастрит, ремиссия; хронический пиелонефрит, ремиссия».

Наследственный анамнез не отягощен, раннее развитие соответствовало возрасту. Акушерско-гинекологический анамнез: менархе в 13 лет, менструации умеренные, безболезненные, менструальный цикл установился в течение полугода, длительностью до 5 дней, через 27–29 дней.

Нарушений менструального цикла не отмечает. Последняя нормальная менструация — 10.02.2019. Половая жизнь с 22 лет, в браке. Настоящая беременность первая.

Перенесенные гинекологические заболевания: миома матки 19–20 нед. беременности впервые диагностирована в январе 2018 г. (по данным УЗИ, размеры узла составили

18×16×18 см). Выполнена аспирационная биопсия эндометрия. Заключение: эндометрий секреторного типа. Пациентка проконсультирована онкохирургом-гинекологом, был выставлен диагноз: «Миома матки больших размеров; саркома матки?». Рекомендовано оперативное лечение в онкологическом стационаре в объеме экстирпации матки. Пациентка от предложенного лечения отказалась, подписав информированное согласие о возможных последствиях для ее здоровья. Заключение по результатам МРТ органов малого таза: «Опухолевидное образование матки». Женщина обследована: результаты общепринятых клинико-лабораторных методов исследования — в пределах нормальных значений.

Учитывая мотивацию женщины сохранить матку и принимая во внимание данные лабораторно-инструментальных методов исследования, консилиум врачей на этапе предоперационной подготовки рекомендовал прием селективных модуляторов прогестероновых рецепторов в течение 3 мес. Пациентка находилась под динамическим наблюдением, лечение переносила хорошо.

В июне 2018 г. поступила в гинекологическое отделение Гродненского областного клинического перинатального центра для планового оперативного вмешательства. Жалоб на момент осмотра не было. Общее состояние удовлетворительное. Результаты клинико-лабораторных методов исследования без особенностей. Данные УЗИ органов малого таза от 04.06.2018: размеры матки 10,6×9×8,2 см, в области дна определяется субсерозно-интрамуральный миоматозный узел размерами 17,3×16×17 см. Отмечена незначительная динамика в уменьшении размеров объемного образования матки.

Консилиум, созданный для определения тактики ведения данной пациентки, учитывая высокую мотивацию женщины реализовать репродуктивную функцию, вынес решение выполнить оперативное лечение в объеме миомэктомии с гистологическим исследованием по *cito* во время операции. С пациенткой обсуждена возможность расширения объема операции до экстирпации матки. Женщиной подписано информированное согласие на выполнение оперативного вмешательства и возможное расширение объема операции.

В плане операции: «Нижнесредняя лапаротомия. Реконструктивно-полостное хирургическое вмешательство на органах малого таза у женщины репродуктивного возраста: удаление миоматозного узла диаметром более 5 см. Метропластика». Во время операции матка значительно увеличена за счет большого субсерозно-интрамурального миоматозного узла, исходящего из дна матки, размерами 16×18 см (рис. 1 и 2). Оба яичника и маточные трубы не изменены.

Матка с определенными техническими трудностями выведена из брюшной полости, миомэктомия выполнена путем разреза в области дна и вылушивания опухоли (см. рис. 2). Удаленный узел плотно-эластической консистенции (рис. 3) отправлен на гистологическое исследование по *cito*, результаты которого подтвердили доброкачественный характер новообразования (лейомиома). Ложе узла ушито отдельными узловыми, Z-образными и погружными дексонowymi швами.

Брюшная стенка ушита послойно наглухо. Продолжительность операции, учитывая время ожидания гистологического исследования, составила 57 мин. Кровопотеря минимальна — 150 мл. Гистологический ответ: пролиферирующая лейомиома.

В послеоперационном периоде с целью профилактики роста миоматозных узлов и реабилитационных мероприятий

пациентке рекомендовано использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 3 мес., далее — прием оральных контрацептивов и выполнение УЗИ с целью контроля состояния рубца на матке, а в случае его полноценности — решение вопроса о планировании беременности.

Ультразвуковая картина через 6 мес. после операции удовлетворительная: матка в положении retroflexio; размеры: длина 51 мм, ширина 63 мм, переднезадний размер 49 мм; контуры ровные; эхоструктура эндометрия однородная; эндометрий (толщина 2,4 мм) четко дифференцирован от миометрия; эхоструктура однородная; полость матки не расширена (рис. 4). Через 7 мес. после проведенного лечения женщина забеременела.

Пациентка взята на учет по беременности в женской консультации г. Гродно на сроке 9–10 нед. Проведено полное клиничко-лабораторное обследование, проконсультирована специалистами согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» № 17 от 19.02.2018 [15]. При выполнении первого УЗИ установлена беременность 11 нед. и 3 дня. При ультразвуковом скрининге на сроке гестации 18–19 нед. показатели фетометрии, анатомии плода, плаценты, пуповины, околоплодных вод и шейки матки — в пределах нормы. Течение настоящей беременности осложнилось угрозой преждевременных родов: в 24–26 нед. проводилась токолитическая терапия в условиях стационара.

Настоящая госпитализация на сроке беременности 38 нед. Общее состояние при поступлении удовлетво-

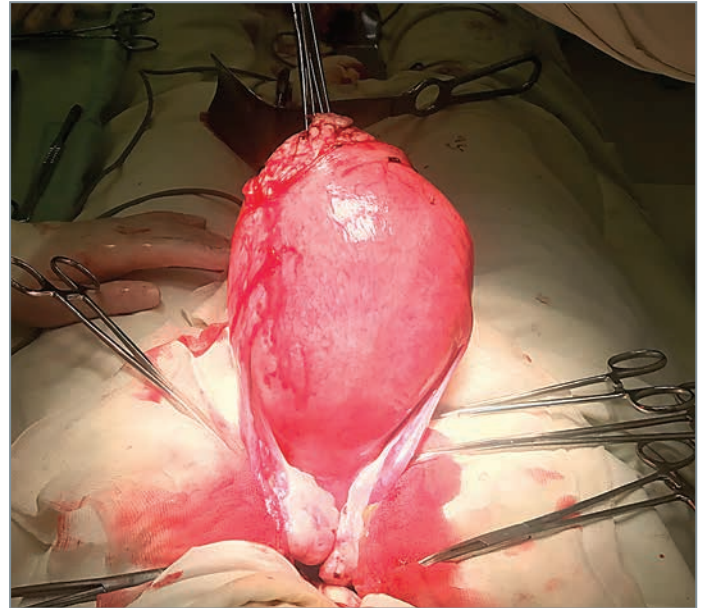


Рис. 1. Интраоперационная картина извлеченной матки с большой лейомиомой в области дна

Fig. 1. Uterus with large leiomyoma in the lower segment (intraoperatively)

рительное. Антропометрические характеристики: рост 174 см, масса тела 74 кг, индекс массы тела 24,4 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные

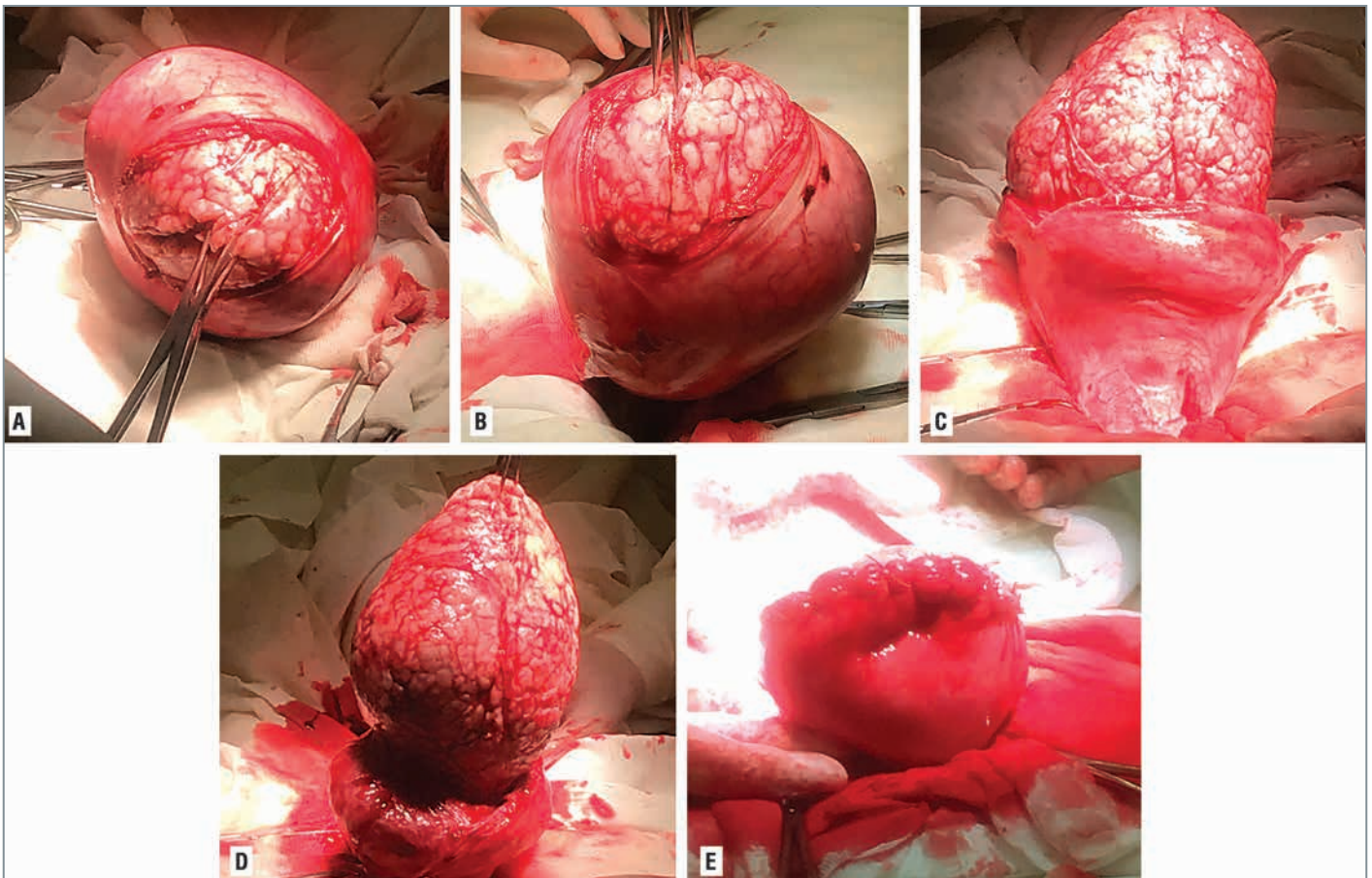


Рис. 2. Этапы операции: А, В, С – этапы вылуцивания миоматозного узла; D – вылуцированный миоматозный узел на ножке; E – сформированное тело матки

Fig. 2. Surgical steps: A, B, C – enucleation of uterine fibroid; D – enucleated uterine fibroid; E – uterine body



Рис. 3. Удаленный миоматозный узел
Fig. 3. Remote myomatous node



Рис. 4. Результаты УЗИ, выполненного через 6 мес. после миомэктомии на 6-й день менструального цикла. Объяснение в тексте

Fig. 4. Ultrasound performed at 6 months after myomectomy (day 6 of the menstrual cycle)

железы мягкие, соски чистые. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота сердечных сокращений 80 уд./мин. Артериальное давление от 120/80 до 120/75 мм рт. ст. Живот увеличен за счет беременной матки, безболезненный при пальпации. Отеков нет. Положение плода продольное, головка предлежит над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, 144 уд./мин.

Результаты гинекологического осмотра. Визуально: наружные половые органы развиты правильно, рост волос по женскому типу. Осмотр при помощи зеркал: шейка матки цилиндрической формы, макроскопически не изменена. Выделения светлые, слизистые, умеренные. Влагалищное

исследование: влагалище нерожавшей, шейка матки отклонена кзади, длиной до 2,5 см. Цервикальный канал закрыт. Деформаций в малом тазу нет. Мыс крестца не достигается.

Результаты клинико-лабораторных исследований в пределах референсных значений для данного срока беременности. Данные ЭКГ — без патологических изменений.

Данные УЗИ: показатели фетометрии, анатомии плода, плаценты, пуповины, околоплодных вод соответствуют сроку беременности 38–39 нед. Допплерометрия: нарушений кровотока нет. Область рубца после миомэктомии без особенностей.

В плановом порядке под спинальной анестезией на сроке беременности 272 дня выполнена операция: «Нижнесрединная лапаротомия с иссечением рубца на коже. Кесарево сечение в нижнем сегменте матки поперечным разрезом». Извлечен ребенок мужского пола, масса тела 3250 г, рост 52 см, 8/9 баллов по шкале Апгар. При осмотре патологических изменений матки не обнаружено. Продолжительность операции 35 мин, кровопотеря 650 мл.

Послеоперационный период протекал без особенностей, на 6-е сут. пациентка вместе с ребенком выписана в удовлетворительном состоянии домой.

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашему мнению, алгоритм лечения миомы матки зависит от возраста пациентки, репродуктивных планов, а также от размера опухоли и проявлений данного заболевания. Бессимптомные лейомиомы подлежат обязательной оценке минимум один раз в полгода с определением роста, размеров и степени риска злокачественной трансформации [16].

Единого взгляда на лечение симптоматической миомы у женщин с нереализованной репродуктивной функцией нет [17]. По данным многих авторов, хирургическое лечение в объеме миомэктомии, миолизиса и гистерэктомии может применяться при наличии четких показаний к их выполнению, т. к. миомэктомия является распространенным оперативным лечением, выполняемым у женщин с симптоматическими лейомиомами; она обеспечивает сохранение фертильности, не влияет на гормональный фон и связана с низкой частотой рецидивов [18]. Кроме того, миомэктомия может выполняться лапаротомно, лапароскопически или гистероскопически в зависимости от количества узлов, размеров и локализации миомы. Гистерэктомия проводится у женщин с симптоматическими лейомиомами, которые не желают сохранять фертильность, или при технической невозможности выполнить органосохраняющую операцию.

В представленной нами клинической ситуации, несмотря на размеры узла лейомиомы, удалось провести оперативное лечение, получить гистологическое подтверждение доброкачественного характера заболевания, сохранить матку и реализовать желание женщины родить ребенка. Наше наблюдение показало, что миомэктомию целесообразно выполнять до планирования беременности, а консервативное лечение, проводимое на этапе предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде, является эффективным и способствует сохранению и улучшению фертильности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мероприятия по оптимизации тактики ведения женщин репродуктивного возраста с миомой матки должны быть комплексными и включать:

- раннее выявление данной патологии и своевременное проведение предоперационной подготовки с выполнением оперативного лечения в объеме миомэктомии и метропластики;
- обязательную разработку персонализированной программы реабилитации;
- использование агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона в течение 3 менструальных циклов с последующим назначением комбинированных оральных контрацептивов на такой же временной интервал для снижения риска рецидивов пролиферирующей лейомиомы матки целесообразно сочетать с возможностью последующего планирования беременности.

Литература

1. Calaf J., Arqué M., Porta O. et al. The Fibroid as Clinical Problem. *Medicina Clínica*. 2013;141:1–6. DOI: 10.1016/S0025-7753 (13) 70045-9.
2. Кустаров В.Н., Татаров А.С. Течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с простой и профилирующей миомой матки. *Казанский медицинский журнал*. 2010;91(3):358–361.
3. Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А. Течение беременности и родов у женщин с миомой матки. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: Минск. 2017;10:59–61.
4. Тихомиров А.Л., Лубин Д.М. Миома матки. М.: МИА; 2006.
5. Downes E., Sikirica V., Gilabert-Estelles J. et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod Biol.* 2010;152:96–102.
6. Karim T., Patil K., Panchal A. et al. Presentation and management of giant fibroid uterus in an adolescent girl. *Open Access Surg.* 2010;3:13–5. DOI: 10.2147/OAS.S9371.
7. Kongnyuy E.J., Wiysonge C. Interventions to Reduce Haemorrhage during Myomectomy for the Treatment of Fibroids (Cochrane Review). *Cochrane Database Sys Rev.* 2014;(8):CD005355. DOI: 10.1002/14651858.CD005355.
8. Ezugwu E.C., Iyoke C.A., Ezugwu F.O. et al. Successful Pregnancy Following Myomectomy for Uterine Fibroid Giant in an Infertile Woman. *J Reprod Infertil.* 2014;15(4):233–236.
9. Kiseli M., Artas H., Armagan F. et al. Spontaneous Rupture of Uterus in Pregnancy Midtrimester Due to Increased Pressure with Previous Uterine Laparoscopic Myomectomy. *Int J Fertil Steril.* 2013;7:239–242.
10. Буянова С.Н., Логутова Л.С., Шукина Н.А. и др. Миомэктомия вне и во время беременности: показания, особенности хирургической тактики и анестезии, предоперационная подготовка и реабилитация: пособие для врачей. М.: МАКС-Пресс; 2012.
11. Mu Y.L., Wang S., Hao J. et al. Successful pregnancies with uterine leiomyomas and myomectomy at the time of caesarean section. *Postgrad. Med. J.* 2011;87:601–604.
12. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:409–420.
13. Хрипунова Г.И. Тактика родоразрешения беременных с миомой матки. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011;7(2):401–403.
14. Rossa M., Santana B., Verdejo-Arias M. et al. Uterine Reconstruction Due to a Giant Myoma. A Case Report and Literature Review. *Open J Obstet Gynecol.* 2016;6:64–72. DOI: 10.4236/ojog.2016.61008.
15. Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии». Утвержден Министерством здравоохранения Республики Беларусь 19.02.2018. (Электронный ресурс). http://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/%D0%9A%D0%9F_%D0%B0%D0%BA%D1%83%D1%88%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%B8%20%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2019.02.2018%20%E2%84%9617.pdf. (Дата обращения: 22.05.2020).
16. Lumsden M.A. Modern management of fibroids. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2013;23(3):65–70.
17. Falcone T., Walters M.D. Hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):753–767.
18. Moroni R.M., Vieira C.S., Ferriani R.A. et al. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2015;22:15–24. DOI: 10.1186/s12905-015-0162-9.

References

1. Calaf J., Arqué M., Porta O. et al. The Fibroid as Clinical Problem. *Medicina Clínica*. 2013;141:1–6. DOI: 10.1016/S0025-7753 (13) 70045-9.
2. Kustarov V.N., Tatarov A.S. The course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in patients with simple and profiling uterine fibroids. *Kazan Medical J.* 2010;91(3):358–361 (in Russ.).
3. Kukharchik Y.V., Gutikova L.V., Kolesnikova T.A. The course of pregnancy and childbirth in women with uterine myoma. Modern perinatal medical technologies in solving the problems of demographic security: Minsk. 2017;10:59–61 (in Russ.).
4. Tikhomirov A.L., Lubin D.M. Uterine fibroids. M.: MIA; 2006 (in Russ.).

5. Downes E., Sikirica V., Gilabert-Estelles J. et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol. Reprod Biol.* 2010;152:96–102.
6. Karim T., Patil K., Panchal A. et al. Presentation and management of giant fibroid uterus in an adolescent girl. *Open Access Surg.* 2010;3:13–5. DOI: 10.2147/OAS.S9371.
7. Kongnyuy E.J., Wiysonge C. Interventions to Reduce Haemorrhage during Myomectomy for the Treatment of Fibroids (Cochrane Review). *Cochrane Database Sys Rev.* 2014;(8):CD005355. DOI: 10.1002/14651858.CD005355.
8. Ezugwu E.C., Iyoke C.A., Ezugwu F.O. et al. Successful Pregnancy Following Myomectomy for Uterine Fibroid Giant in an Infertile Woman. *J Reprod Infertil.* 2014;15(4):233–236.
9. Kiseli M., Artas H., Armagan F. et al. Spontaneous Rupture of Uterus in Pregnancy Midtrimester Due to Increased Pressure with Previous Uterine Laparoscopic Myomectomy. *Int J Fertil Steril.* 2013;7:239–242.
10. Buyanova S.N., Logutova L.S., Schukina N.A. Myomectomy outside and during pregnancy: indications, features of surgical tactics and anesthesia, preoperative preparation and rehabilitation: a manual for doctors. M.: MAKS-Press; 2012 (in Russ.).
11. Mu Y.L., Wang S., Hao J. et al. Successful pregnancies with uterine leiomyomas and myomectomy at the time of caesarean section. *Postgrad Med J.* 2011;87:601–604.
12. Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366:409–420.
13. Хрипунова Г.И. Delivery tactics for pregnant women with uterine myoma. *Saratov J of Medical Scientific Research.* 2011;7(2):401–403 (in Russ.).
14. Rossa M., Santana B., Verdejo-Arias M. et al. Uterine Reconstruction Due to a Giant Myoma. A Case Report and Literature Review. *Open J Obstet Gynecol.* 2016;6:64–72. DOI: 10.4236/ojog.2016.61008.
15. Clinical protocol “Medical supervision and medical care for women in obstetrics and gynecology”. Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 02/19/2018. (Electronic resource). URL: http://minzdrav.gov.by/upload/dadfiles/%D0%9A%D0%9F_%D0%B0%D0%BA%D1%83%D1%88%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%B8%20%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%B3%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2019.02.2018%20%E2%84%9617.pdf. (Access date: 22.05.2020) (in Russ.).
16. Lumsden M.A. Modern management of fibroids. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2013;23(3):65–70.
17. Falcone T., Walters M.D. Hysterectomy for benign disease. *Obstet. Gynecol.* 2008;111(3):753–767.
18. Moroni R.M., Vieira C.S., Ferriani R.A. et al. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2015;22:15–24. DOI: 10.1186/s12905-015-0162-9.

Сведения об авторах:

Гутикова Людмила Витольдовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, ORCID iD 0000-0003-2915-8728;

Кухарчик Юлия Викторовна — к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID iD 0000-0002-2114-7592.

УО ГрМУ. 230009, Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, д. 80.

Контактная информация: Кухарчик Юлия Викторовна, e-mail: juliakukharchik@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 29.01.2020.

About the authors:

Lyudmila V. Gutikova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, ORCID iD 0000-0003-2915-8728;

Yuliya V. Kukharchik — MD, PhD, associate professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, ORCID iD 0000-0002-2114-7592.

Grodno State Medical University. 80, Gorkiy str., Grodno, 230009, Republic of Belarus.

Contact information: *Yuliya V. Kukharchik, e-mail: juliakukharchik@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 29.01.2020.*

Пероральная пролонгированная форма препарата железа для лечения железодефицитной анемии: клинический разбор и фармакоэкономическая оценка

Ю.Э. Доброхотова, Э.А. Маркова

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

РЕЗЮМЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — актуальная проблема, частота которой среди женщин как репродуктивного, так и перименопаузального периода высока и не имеет тенденции к снижению. В настоящей статье дана фармакоэкономическая оценка и представлены последние данные по клинической эффективности препаратов железа в терапии пациенток акушерско-гинекологического профиля. Представлены данные зарубежных и отечественных публикаций по препаратам железа, назначаемым женщинам с акушерско-гинекологической патологией. В обзоре приводится сравнительный анализ показателя «затраты/эффективность» при лечении препаратами железа беременных с ЖДА и женщин с гинекологической патологией, отягощенной дефицитом железа. Обсуждается один из препаратов двухвалентного железа в ретардированной форме (Тардиферон®) в сравнении с аналогичными ферропрепаратами и препаратом трехвалентного железа с полимальтозным комплексом. Обосновывается фармакоэкономическая целесообразность назначения препарата двухвалентного железа с точки зрения пациента и врача.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, дефицит железа, железодефицитная анемия, беременность, ферропрепараты, двухвалентное железо.

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Пероральная пролонгированная форма препарата железа для лечения железодефицитной анемии: клинический разбор и фармакоэкономическая оценка. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):88–94. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-88-94.

Peroral retard iron preparation for iron-deficiency anemia: case study and pharmacoeconomic analysis

Yu.E. Dobrokhotova, E.A. Markova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Iron-deficiency anemia (IDA) is an important issue. The prevalence of IDA in women of reproductive age and women in perimenopause is high and has no tendency to reduce. Pharmacoeconomic aspects and recent data on clinical efficacy of iron supplements for obstetrical gynecological disorders are addressed. The authors review international and domestic published data on iron supplements prescribed in women with obstetrical gynecological diseases. The paper describes the results of cost-effectiveness analysis and clinical trials published earlier that compare the efficacy of the treatment with iron supplements in women who experienced IDA or gynecological disorders complicated by iron deficiency during the pregnancy. One of the bivalent iron retard preparations, Tardyferon®, is discussed. In addition, Tardyferon® is compared with similar iron supplements and Fe(III)-hydroxide-polymaltose complex. Pharmacoeconomic utility of bivalent iron preparation from the viewpoint of the patient and the doctor is validated.

Keywords: pharmacoeconomic analysis, iron deficiency, iron-deficiency anemia, pregnancy, iron supplements, bivalent iron.

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Peroral retard iron preparation for iron-deficiency anemia: case study and pharmacoeconomic analysis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):88–94. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-88-94.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Проблема дефицита железа остается важной и одной из самых распространенных медико-социальных проблем в мире. По данным ВОЗ, дефицит железа имеется у 30% населения планеты, при этом доля железодефицитной анемии (ЖДА) составляет примерно 90% от всех анемий [1, 2]. Дефицит железа встречается во всех группах населения, однако наиболее высокий риск развития ЖДА отмечается у беременных и кормящих, а также у женщин перименопаузального возраста [3, 4]. Терапия ЖДА у вышеупомяну-

тых групп по-прежнему остается актуальной проблемой, несмотря на увеличившийся в последние годы выбор препаратов двух- и трехвалентного железа с разным содержанием элементарного железа [5–7]. Учитывая, что терапия ЖДА — процесс достаточно длительный (до 3–6 мес. и более), при подборе препарата большое значение имеют не только его клиническая эффективность и переносимость, но и стоимость — важный фактор приверженности пациенток лечению, в значительной мере определяющий клинический эффект.

Дефицит железа: причины и последствия

Большим прорывом в лечении дефицита железа стало появление пролонгированной формы двухвалентного железа (Тардиферон®, «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), которая к настоящему времени показала высокую клиническую и фармакоэкономическую эффективность в ряде зарубежных и российских исследований [8–10]. Однако, несмотря на имеющиеся публикации по терапии ЖДА и большой спектр ферропрепаратов, представленных в аптечной сети Российской Федерации, в каждом случае лечения дефицита железа и врачи, и пациенты решают проблему выбора наиболее оптимального препарата.

Большая часть работ по теме дефицита железа посвящена оценке клинической и фармакоэкономической эффективности препаратов железа, применяемых в терапии ЖДА у пациенток во время беременности и в послеродовом периоде, а также у женщин перименопаузального возраста [11, 12]. Данные фармакоэкономического анализа достаточно быстро теряют свою актуальность из-за частых колебаний мировых экономических показателей, влияющих на ценообразование на фармацевтических рынках.

В нашем обзоре дана фармакоэкономическая оценка и представлены последние данные зарубежных и отечественных публикаций по клинической эффективности препарата двухвалентного железа (Тардиферон®) и его аналогов в терапии пациенток акушерско-гинекологического профиля.

Актуальность проблемы ЖДА обусловлена не только широким распространением данной патологии среди женщин разных возрастных групп, но и тяжелыми последствиями дефицита железа: на фоне ЖДА развивается полиорганная недостаточность, приводящая даже к летальным исходам [13]. Концентрация сывороточного железа и другие показатели ЖДА играют ключевую роль в различных биоэнергетических и окислительно-восстановительных процессах, влияют на адаптацию, биоритмы и обменные процессы, играют существенную роль в работе иммунной системы [14].

Потери железа с развитием ЖДА неблагоприятно отражаются на течении и исходах беременности, родов, послеродового периода, на состоянии плода и новорожденного. Во время беременности в связи с большими затратами на формирование и развитие фетоплацентарного комплекса запасы железа резко истощаются как в костном мозге, так и в сыворотке крови. Происходит перераспределение железа в пользу плода. На этом фоне повышается риск различных осложнений. В клинической практике акушеры-гинекологи сталкиваются с токсикозом беременных и угрозой прерывания беременности при ЖДА, плацентарной недостаточностью, синдромом задержки развития плода с реализацией в гипоксию. Повышается риск преждевременных родов, развивается слабость родовой деятельности, возможно увеличение объема кровопотери в родах и в послеродовом периоде. Такие осложнения преобладают при многоплодной беременности. У пациенток с дефицитом железа и гипохромной анемией резко повышаются риски инфекционных и гнойно-септических осложнений, чаще встречается гипогалактия у родильниц при кормлении грудью, т. к. возникают значимые потери железа, которые невозможно восстановить исключительно за счет пищевых источников [15].

Дефицит железа у женщин старшей возрастной группы в период пре- и перименопаузы часто возникает по причи-

не регулярных кровопотерь и развития гинекологических патологий [16, 17]. В 80–90% случаев причинами возникновения ЖДА у пациенток с гинекологическими заболеваниями вышеупомянутой группы являются миома матки, аденомиоз, сопровождающиеся патологическими маточными кровотечениями [11, 18]. Значительные изменения, происходящие в организме в этот период, связаны с риском развития ЖДА, требующей правильной диагностики и своевременного лечения. В целом у женщин с дефицитом железа значительно снижается качество жизни по причине утомляемости, ухудшения физического и психологического функционирования, нарушения работоспособности. Серьезность последствий дефицита железа обязывает к проведению соответствующей длительной терапии. Рациональный выбор препаратов железа должен осуществляться на основе клинико-экономического анализа, являющегося методологической основой доказательной медицины [19–21].

Подбор дозы — важная составляющая эффективного лечения

Для лечения ЖДА в современных рекомендациях указаны дозы от 60 до 120 мг элементарного железа в препаратах сульфата железа в сутки в течение как минимум 3 мес. у взрослых, включая беременных [4, 9]. Учитывая, что повышенную потребность в железе во время беременности трудно удовлетворить только лишь с помощью питания, большинство международных организаций здравоохранения рекомендуют пероральные препараты железа во время беременности и в послеродовом периоде [14]. Рекомендуемая доза для профилактики ЖДА во время беременности обычно составляет 60 мг элементарного железа в день и далее в течение 6 мес. после родов для беременных женщин, которые не принимали ферропрепараты во II и III триместрах беременности [22, 23]. Как только основная причина ЖДА выявлена, необходима срочная коррекция уровня гемоглобина и пополнение запасов железа. С практической точки зрения пероральный путь является оптимальным, поскольку позволяет реализовать нормальный механизм всасывания железа, при этом можно предотвратить осложнения и передозировку железа, которые возможны при его внутривенном введении. Существует множество пероральных препаратов на основе двухвалентного (Fe^{2+}) и трехвалентного (Fe^{3+}) железа. Наиболее часто используются препараты сульфата железа и препараты железа с полимальтозным комплексом. Большинство этих препаратов различаются по биодоступности, эффективности, побочным эффектам и стоимости. Рассмотрим имеющиеся в литературе данные об эффективности и переносимости препаратов железа, используемых в настоящее время в клинической практике, в сравнении с препаратом сульфата железа с пролонгированным высвобождением (Тардиферон®).

Железосодержащие препараты, доступные на фармакологическом рынке, широко варьируют по дозировке, химическому составу, содержанию железа, а также по эффекту быстрого или пролонгированного высвобождения. Однако в клинической практике бивалентные соли железа предпочтительны и используются более широко по сравнению с препаратами железа с полимальтозным комплексом [9, 10, 14], т. к. именно они были рекомендованы ВОЗ к применению еще в 1989 г. [1].

РАЗНООБРАЗИЕ ФЕРРОПРЕПАРАТОВ: ВЫБОР ЗА ВРАЧОМ ИЛИ ПАЦИЕНТОМ?

За последние 30 лет исследования эффективности препаратов для коррекции и лечения ЖДА не прекращаются, учитывая актуальность данной патологии и ежегодное появление на мировом фармакологическом рынке новых лекарственных средств, содержащих железо. В настоящее время наметилась мировая тенденция в назначении пероральных форм двухвалентного железа.

В работе А. Krafft (2005) [24] ярко показано значимое повышение уровней гемоглобина и ферритина у родильниц при приеме препарата Тардиферон®. Целью работы была оценка влияния препарата железа на показатели крови у женщин после родов, имеющих дефицит железа без анемии. Данное 12-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование включало 52 беременные женщины с дефицитом железа (ферритин в сыворотке <15 мкг/л) и без анемии (гемоглобин >110 г/л до 48 ч перед родами и >100 г/л после родов). Пациентки 1-й группы (n=28) получали Тардиферон® 1 таблетку в сутки, пациентки 2-й группы (n=24) — плацебо начиная с 24–48 ч после родов. Оценку проводили через 1, 4, 6 и 12 нед. Исследовали уровни гемоглобина, ферритина, насыщение трансферрина в сыворотке крови, растворимые трансферриновые рецепторы, среднечелочную концентрацию гемоглобина и объем эритроцитов. Результаты исследования показали, что на 12-й нед. применения препарата Тардиферон® повышались уровни гемоглобина, ферритина и насыщение трансферрина, тогда как при приеме плацебо такие изменения не наблюдались. Пополнение запасов железа также быстрее достигалось у женщин, принимавших Тардиферон®, по сравнению с принимавшими плацебо.

P. Nielsen (2009) [25] в своей книге «Диагностика и терапия дефицита железа с анемией и без нее» (глава 6. Дефицит железа и его лечение) доказывает, что лечению подлежит любая форма дефицита железа, в т. ч. и без анемии. Автор дает рекомендации по терапии ЖДА. Бесспорно, препараты с ускоренным высвобождением действующего вещества эффективны, однако чаще вызывают реакции непереносимости вследствие быстрого высвобождения с образованием высоких концентраций железа в желудке. Препараты железа с замедленным высвобождением разрабатывались для повышения переносимости, они довольно слабо всасываются у здоровых пациентов, но их биодоступность повышается у пациентов с дефицитом железа. При использовании препаратов с хорошей биодоступностью из суточной дозы железа в 100 мг усваивается и используется для эритропоэза в среднем от 10 до 15 мг железа. На практике отсутствует разница между препаратами с быстрым высвобождением и препаратами с несколько отсроченным высвобождением железа и заявленной улучшенной переносимостью, в частности Тардифероном.

S. Palacios (2012) [26] проводит клинико-фармакологическую оценку ферропрепаратов. Наиболее изученным и назначаемым препаратом железа он обозначил Тардиферон® — таблетированный препарат сульфата железа пролонгированного действия, содержащий 80 мг элементарного железа. В данной форме полимерный комплекс окружает ионы Fe²⁺, образуя матрицу, которая контролирует доступность ионов Fe²⁺ к отдельным участкам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в соответствии с их абсорбционной способностью. После его всасывания уровень железа

в крови достигает максимума примерно через 7 ч и остается повышенным в течение 24 ч. Обзор литературы показал, что ретардированная форма двухвалентного железа — препарат Тардиферон® — имела самую низкую частоту нежелательных явлений по сравнению с другими ферропрепаратами (железа фумарат, сульфат, глюконат, глицин сульфат, протеин сукцилат).

Экспертная группа Польского гинекологического общества (2014) [27] опубликовала данные по применению препаратов железа (Тардиферон®, Тардиферон-фол® (препарат не зарегистрирован в РФ)) в акушерстве и гинекологии. Для коррекции железодефицитных состояний предпочтительны пероральные препараты с пролонгированной формой высвобождения железа. Вышеуказанные препараты доступны на европейском рынке, они полностью соответствуют требованиям ВОЗ по рекомендуемому ежедневному потреблению элементарного железа у пациентов с ЖДА или дефицитом железа. По мнению группы экспертов Польского гинекологического общества, препараты железа Тардиферон® и Тардиферон-фол® являются эффективными терапевтическими вариантами для профилактики и лечения ЖДА.

В работе А. Leary et al. (2017) [9] описано многоцентровое открытое исследование таблетированной формы пролонгированного препарата железа Тардиферон®. Проводилась оценка фармакокинетики железа в сыворотке крови небеременных женщин в возрасте 23–45 лет с ЖДА после однократного перорального приема 160 мг Тардиферона в условиях голодания. Образцы крови были взяты у 29 пациенток до приема и через 24 ч после приема препарата. Концентрацию железа в сыворотке крови определяли рутинным колориметрическим аналитическим методом, фармакокинетические параметры определяли с использованием некомпартментного подхода. В результате медиана времени достижения максимальной концентрации в сыворотке крови (T_{max}) составила 4 ч. Сывороточные профили соответствовали пролонгированному высвобождению, уровень железа был повышенным в течение последующих 12 ч после приема препарата. Средние значения концентрации препарата через 2 ч и 8 ч составляли 69,7% и 81,9% от максимальной концентрации (C_{max}) соответственно. Испытания в условиях *in vitro*, проведенные на данной партии препарата, также продемонстрировали длительное высвобождение железа из препарата. Однократный пероральный прием препарата Тардиферон® в дозе 160 мг натощак в этой целевой группе приводил к длительному высвобождению железа в ЖКТ, что соответствовало оптимальному всасыванию железа. Также авторы отмечают, что данный препарат хорошо переносился всеми пациентками, учитывая, что не так давно был изменен его состав в части наполнителей, составляющих инертную матрицу рецептуры, что позволило уменьшить размер таблеток для облегчения проглатывания. Таким образом, прием препарата Тардиферон® обеспечивает пролонгированное высвобождение железа в ЖКТ с максимальным всасыванием, поддерживая повышенный уровень железа в сыворотке крови до 12 ч и создавая медиану времени достижения максимальной сывороточной концентрации T_{max} до 4 ч.

Терапия ЖДА: ситуация в России

В Российской Федерации за последние годы также проводились клинические исследования применения пер-

оральных препаратов железа для лечения и профилактики ЖДА у беременных женщин, а также фармакоэкономических характеристик ферропрепаратов [19–21, 28–31].

Л.В. Тютюнник и соавт. (2013) [28] указали на необходимость медикаментозного лечения и профилактики ЖДА во время беременности. Авторы, руководствуясь принципами ВОЗ, заключают, что все женщины с самого начала беременности (не позднее 12–14 нед. гестации) и до родов должны получать 60 мг элементарного железа в сутки для профилактики ЖДА. Авторы отмечают, что предпочтение лучше отдавать препаратам, содержащим двухвалентное железо (лучше абсорбируются в кишечнике по сравнению с препаратами трехвалентного железа), суточная доза которого составляет 100–300 мг. Назначать Fe^{2+} более 300 мг/сут не следует, т. к. объем его всасывания при этом не увеличивается. Эксперты ВОЗ также рекомендуют применять препараты с замедленным выделением Fe^{2+} в связи с лучшей абсорбцией и высокой переносимостью [1].

В другом исследовании Л.В. Тютюнник и соавт. (2018) [32] отмечали, что прием препарата Тардиферон® способствует значимому улучшению гемограмы через 4 нед. терапии у беременных с ЖДА легкой степени, срок беременности 28–32 нед. Основную группу составили 55 беременных, которые получали терапию ЖДА препаратом Тардиферон®, группу сравнения — 53 беременные, получавшие терапию препаратом трехвалентного железа гидроксид полимальтозата 100 мг. Критериями отбора пациенток в группы были: концентрация гемоглобина от 90 до 110 г/л, сывороточного железа 12,5 мкмоль/л и ниже, ферритина ≤ 20 мкг/л, гестационный срок 28–32 нед. Продолжительность лечения составила 28 дней, после чего оценивались показатели гемограммы. Эффективность терапии определяли по динамике гематологических показателей и показателей обмена железа. Исходное значение гемоглобина в основной группе в среднем составило $97,4 \pm 2,1$ г/л, в группе сравнения — $100,6 \pm 1,8$ г/л. У каждой беременной до начала исследования и спустя 4 нед. определяли гематологические и феррокинетические параметры: уровень гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, сывороточного железа, ферритина, трансферрина, а также коэффициент насыщения трансферрина железом. Результаты исследования выявили, что основные показатели гемограммы у пациенток основной группы были выше, чем в группе сравнения. Побочные эффекты отмечены у 21 (39,6%) пациентки при лечении препаратом железа (III) гидроксид полимальтозатом и у 5 (9,1%) беременных при лечении препаратом Тардиферон®, что свидетельствует о хорошей переносимости и, соответственно, обеспечивает высокую приверженность лечению.

И.В. Грибкова и соавт. (2018) [19] представили подробный сравнительный фармакоэкономический анализ применения пероральных препаратов железа у беременных. Показатель «затраты/эффективность» рассчитывался по средним ценам на начало 2018 г., и наиболее известные ферропрепараты показали следующие значения затрат/эффективности: Мальтофер — 57,60, Фенюльс — 110,67, Сорбифер Дурулес — 40,43, Тардиферон — 32,22, Феррум Лек — 63,72, Актиферрин — 66,79, Тотема — 377,58, Ферро-Фольгамма — 107,56, Ферлатум — 201,63. Таким образом, минимальные значения имели препараты Сорбифер Дурулес и Тардиферон®. Поэтому их применение для тера-

пии и профилактики ЖДА у беременных является наиболее фармакоэкономически выгодным.

Нами ранее также был проведен систематический сравнительный анализ данных клинической и затратной эффективности препарата с замедленным высвобождением двухвалентного железа Тардиферон®, его аналогов и препаратов трехвалентного железа с полимальтозным комплексом в коррекции ЖДА у пациенток с акушерско-гинекологической патологией [20]. Мы выявили, что Тардиферон® оказывает более значимое влияние на динамику гематологических маркеров, чем аналогичные ферропрепараты других групп. Проведенный фармакоэкономический анализ доказал целесообразность применения Тардиферона для терапии дефицита железа, гипохромной анемии и ЖДА у пациенток с акушерско-гинекологической патологией. Показано оптимальное соотношение эффективности и ценовой доступности препарата, что в сочетании с удобной схемой приема обеспечило высокую приверженность пациенток лечению и позволило добиться высоких клинических результатов в лечении ЖДА.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая колебания цен на фармакологическом рынке в РФ, мы провели повторный фармакоэкономический анализ в отношении наиболее известных и часто назначаемых препаратов железа женщинам с акушерско-гинекологической патологией для коррекции и лечения ЖДА. Целью исследования было определение наиболее оптимального по ценовым соотношениям и клинической эффективности ферропрепарата путем подсчета коэффициента затрато-эффективности.

Мы использовали метод фармакоэкономического анализа затрат и эффективности и опубликованные ранее результаты клинических исследований, в которых проводилось сравнение эффективности лечения препаратами железа женщин, страдавших в период беременности ЖДА и гинекологической патологией, отягощенной ЖДА. Для расчетов затрат были взяты цены препаратов железа преимущественно с веб-ресурса www.arteka.ru, май 2020 г., а также по другим интернет-аптекам, учитывая, что весь спектр препаратов не был представлен только в одной аптечной сети (табл. 1).

На фоне различия цен на ферропрепараты в аптечных сетях мы отобрали и использовали для своих расчетов минимальные ценовые показатели по наиболее известным препаратам железа, которые широко применяют в РФ, — трехвалентного железа гидроксид полимальтозата и двухвалентного железа в ретардированной форме — препарата Тардиферон®. Приводим фармакоэкономический анализ затрат/эффективности применения этих препаратов. При назначении препарата трехвалентного железа полимальтозата по схеме 100 мг (1 таблетка) 2 р./сут на минимальный курс 8 нед. необходимо 120 таблеток. Средняя цена 1 дозы — 23,6 руб., соответственно, стоимость курса лечения составит 2832 руб. Относительно препаратов двухвалентного железа в ретардированной форме Тардиферон® расчеты показали, что при средней цене разовой дозы около 9,8 руб. и при аналогичной схеме приема и длительности стоимость курса лечения составит 1176 руб., что в 2,4 раза меньше, чем стоимость курса лечения препаратами трехвалентного железа полимальтозата. Таким образом, препарат двухвалентного железа в ретардированной фор-

Таблица 1. Стоимостная характеристика таблетированных форм препаратов железа, применяемых в акушерско-гинекологической практике**Table 1.** The costs of peroral iron preparations used in obstetrics and gynecology

Торговое наименование Trade name	Форма выпуска/упаковка Dosage form/Package	Содержание элементарного железа (согласно инструкции) Elemental iron content (as specified in the instruction)	Средняя розничная цена за упаковку, руб. Mean retail price per package, RUB	Средняя розничная цена за дозу, руб. Mean retail price per dose, RUB	Средняя розничная цена за курс терапии ЖДА (30 дней), руб. Mean retail price per a 30-day IDA treatment course, RUB
Тардиферон® Tardyferon®	Таблетки с пролонгированным высвобождением № 30 Sustained release tablets (30 pack)	80 мг / таблетка 80 mg / tablet	294	9,8	441
Фенюльс® Fenules®	Капсулы № 30 Capsules (30 pack)	55 мг / капсула 55 mg / capsule	263	8,8	528
Феррум Лек® Ferrum Lek®	Жевательные таблетки № 30 Chewable tablets (30 pack)	100 мг / таблетка 10 mg / tablet	290	9,7	582
Мальтофер® Maltofer®	Жевательные таблетки № 30 Chewable tablets (30 pack)	100 мг / таблетка 100 mg / tablet	307	10,2	612
Ферретаб® комп. Ferretab® comp.	Капсулы № 30 Capsules (30 pack)	50 мг / капсула 50 mg / capsule	406	13,5	1012
Сорбифер Дурулес Sorbifer Durules	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой № 30 Film-coated tablets (30 pack)	100 мг / таблетка 100 mg / tablet	364	12,1	1260
Ферро-Фольгамма® Ferro-Folgamma®	Капсулы № 20 Capsules (20 pack)	37 мг / капсула 37 mg / capsule	297	14,85	1336
Мальтофер® Фол Maltofer® Fol	Жевательные таблетки № 30 Chewable tablets (30 pack)	100 мг / таблетка 100 mg / tablet	708	23,6	1416
Тотема® TOTHma®	Раствор для приема внутрь, ампулы по 10 мл № 20 Peroral solution, 10 ml 20 amp	50 мг / ампула 50 mg / tablet	512	25,6	2304
Ферлатум Ferlatum	Раствор для приема внутрь, флаконы по 15 мл № 20 Peroral solution, 15 ml 20 bottles	40 мг / флакон 40 mg / bottle	834	41,7	2502

ме Тардиферон® фармакоэкономически более выгоден, что, безусловно, положительно скажется на приверженности пациенток лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, мы стоим перед фактом, что дефицит железа в современном мире остается одной из основных проблем здравоохранения. Ведущее место среди групп риска по развитию ЖДА занимают беременные и кормящие женщины, а также пациентки перименопаузального возраста, которые нуждаются в оптимально подобранной терапии. Факторами успешного лечения беременных пациенток с дефицитом железа и женщин с патологией гинекологического тракта на фоне ЖДА являются эффективность препарата, его хорошая переносимость, минимальное число побочных явлений и приверженность пациенток лечению. Этими характеристиками обладает препарат двухвалентного железа в ретардированной форме Тардиферон®, поэтому он рекомендован к применению акушерами-гинекологами как эффективный

и экономически выгодный препарат для лечения пациенток с ЖДА. Именно эти характеристики на сегодняшний день являются решающими в назначении того или иного препарата.

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «Пьер Фабр» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

The publication is supported by LLC "Pierre Fabre" according to the internal policy and existing legislation.

Литература

1. WHO. The global anaemia prevalence in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015. (Electronic resource). URL: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en. Access date: 12.04.2020.
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global database on anaemia. (Electronic resource). URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf. Access date: 12.04.2020.
3. Bencaiova G., Burkhardt T., Breyman C. Anemia — prevalence and risk factors in pregnancy. Eur J Intern Med. 2012;23(6):529–533. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.04.008.

4. Khalafallah A.A., Dennis A.E., Ogden K. et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open*. 2012;18:2–5. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000998.
5. Goonewardene M., Shehata M., Hamad A. Anaemia in Pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):3–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010.
6. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol*. 2008;87(12):949–959. DOI: 10.1007/s00277-008-0518-4.
7. Aydin A., Gur E., Erenler-Ercan T. et al. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(7):495–499. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000967.
8. Bozhinova S. Treatment of iron deficiency anaemia in pregnant, puerperal and gynaecological patients — different drugs, different approaches. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2005;44(4):46–50.
9. Leary A., Barthe L., Clavel T. et al. Correction: Iron Pharmacokinetics in Women With Iron Deficiency Anaemia Following A Single Oral Dose of a Novel Formulation of Tardyferon (Prolonged Release Ferrous Sulphate). *Drug Res (Stuttg)*. 2017;67(11):647–652. DOI: 10.1055/s-0043-113636.
10. Stoianova V. Tardyferon in obstetric and gynaecological practice. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2006;45(Suppl 3):76–77.
11. Firquet A., Kirschner W., Bitzer J. Forty to fifty-five-year-old women and iron deficiency: clinical considerations and quality of life. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(7):503–509. DOI: 10.1080/09513590.2017.1306736.
12. Freeman A.M., Pandya N.K., Morando D.W. Anemia Screening. Review. Treasure Island (FL): Stat. Pearls Publishing; 2020.
13. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: стат. сб. М.; 2018.
14. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. Под ред. Коноводова Е.Н., Бурлева В.А., Серова В.Н. и др. М.; 2013.
15. Rabindrakumar M.S.K., Pujitha Wickramasinghe V., Gooneratne L. et al. The role of haematological indices in predicting early iron deficiency among pregnant women in an urban area of Sri Lanka. *BMC Hematol*. 2018;18:37. DOI: 10.1186/s12878-018-0131-2.
16. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–1316. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
17. Saboor M., Zehra A., Qamar K., Moinuddin. Disorders Associated With Malabsorption of Iron: A Critical Review. *Pak J Med Sci*. Nov-Dec. 2015;31(6):1549–1553. DOI: 10.12669/pjms.316.8125.
18. Choi E.J., Cho S.B., Lee S.R. Comorbidity of Gynecological and Non-Gynecological Diseases With Adenomyosis and Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):579–586. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.579.
19. Грибкова И.В., Холонья-Волоскова М.Э., Полякова К.И. Фармакоэкономический анализ применения пероральных препаратов железа для лечения и профилактики железодефицитной анемии беременных. *Акушерство и гинекология*. 2018;3:138–144. DOI: 10.18565/aig.2018.3.138-145.
20. Ловцова Л.В. Фармакоэкономический анализ применения препаратов железа у беременных с железодефицитной анемией. *Казанский медицинский журнал*. 2011;92(3):331–334.
21. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармакоэкономический сравнительный анализ). *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;2(1):29–33.
22. Breyman C., Milman N., Mezzacasa A. et al. FER-ASAP investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2017;45(4): 443–453. DOI: 10.1515/jpm-2016-0050.
23. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I. et al. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(6):891–900. DOI: 10.2217/whe.15.35.
24. Krafft A., Perewusnyk G., Hänseler E. et al. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomised placebo controlled study. *BJOG*. 2005;112(4):445–450. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00301.x.
25. Nielsen P. Diagnostik und Therapie von Eisenmangel mit und ohne Anaemie. *UNI-MED*; 2009.
26. Palacios S. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: clinical overview. *Sci World J*. 2012;2012:846824. DOI: 10.1100/2012/846824.
27. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the prevention of iron deficiency and of anemia caused by iron deficiency with a low dose heme iron in women. *State of the art*, 2013. *Ginekol Pol*. 2014;85(1):74–78.
28. Тютюнник В.Л., Балушкина А.А., Докучева Р.С.-Э. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности. *РМЖ*. 2013;21(1):22–25.
29. Кононова С.В., Кузин В.В., Ловцова Л.В. и др. Фармакологические и клинико-экономические аспекты применения лекарственных препаратов железа (обзор). *Медицинский альманах*. 2010;3:197–201.
30. Таюпова И.М. Сравнительный анализ терапии дефицита железа у беременных. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2013;3:39–42.
31. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности. *Лечебное дело*. 2016;3:4–14.
32. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Коррекция железодефицитной анемии у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:105–110.

References

1. WHO. The global anaemia prevalence in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015. (Electronic resource). URL: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/global_prevalence_anaemia_2011/en. Access date: 12.04.2020.
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global database on anaemia. (Electronic resource). URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf. Access date: 12.04.2020.
3. Bencaiova G., Burkhardt T., Breyman C. Anemia — prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med*. 2012;23(6):529–533. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.04.008.
4. Khalafallah A.A., Dennis A.E., Ogden K. et al. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ Open*. 2012;18:2–5. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-000998.
5. Goonewardene M., Shehata M., Hamad A. Anaemia in Pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):3–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010.
6. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol*. 2008;87(12):949–959. DOI: 10.1007/s00277-008-0518-4.
7. Aydin A., Gur E., Erenler-Ercan T. et al. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(7):495–499. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000967.
8. Bozhinova S. Treatment of iron deficiency anaemia in pregnant, puerperal and gynaecological patients — different drugs, different approaches. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2005;44(4):46–50.
9. Leary A., Barthe L., Clavel T. et al. Correction: Iron Pharmacokinetics in Women With Iron Deficiency Anaemia Following A Single Oral Dose of a Novel Formulation of Tardyferon (Prolonged Release Ferrous Sulphate). *Drug Res (Stuttg)*. 2017;67(11):647–652. DOI: 10.1055/s-0043-113636.
10. Stoianova V. Tardyferon in obstetric and gynaecological practice. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2006;45(Suppl 3):76–77.
11. Firquet A., Kirschner W., Bitzer J. Forty to fifty-five-year-old women and iron deficiency: clinical considerations and quality of life. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(7):503–509. DOI: 10.1080/09513590.2017.1306736.
12. Freeman A.M., Pandya N.K., Morando D.W. Anemia Screening. Review. Treasure Island (FL): Stat. Pearls Publishing; 2020.
13. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child welfare services and obstetric care in the Russian Federation: *Statistical Digest*. М.; 2018 (in Russ.).
14. Federal clinical guidelines. Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas. Ed. Konovodov E.N., Burlev V.A., Serov V.N. et al. М.; 2013 (in Russ.).
15. Rabindrakumar M.S.K., Pujitha Wickramasinghe V., Gooneratne L. et al. The role of haematological indices in predicting early iron deficiency among pregnant women in an urban area of Sri Lanka. *BMC Hematol*. 2018;18:37. DOI: 10.1186/s12878-018-0131-2.
16. Goddard A.F., James M.W., McIntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60(10):1309–1316. DOI: 10.1136/gut.2010.228874.
17. Saboor M., Zehra A., Qamar K., Moinuddin. Disorders Associated With Malabsorption of Iron: A Critical Review. *Pak J Med Sci*. Nov-Dec. 2015;31(6):1549–1553. DOI: 10.12669/pjms.316.8125.
18. Choi E.J., Cho S.B., Lee S.R. Comorbidity of Gynecological and Non-Gynecological Diseases With Adenomyosis and Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):579–586. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.6.579.
19. Gribova I.V., Holovnya-Voloskova M.E., Polyakova K.I. Pharmacoeconomic analysis of the use of oral iron preparations for the treatment and prevention of iron deficiency anemia in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;3:138–144 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.3.138-145.
20. Lovtsova L.V. Pharmacoeconomic analysis of the use of iron preparations in pregnant women with iron deficiency anemia. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2011;92(3):331–334 (in Russ.).
21. Dobrohotova Yu.E., Markova E.A. Correction of iron deficiency anemia in patients with obstetric and gynecological pathology (pharmacoeconomic comparative analysis). *RMJ*. 2018;2(1):29–33 (in Russ.).
22. Breyman C., Milman N., Mezzacasa A. et al. FER-ASAP investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2017;45(4): 443–453. DOI: 10.1515/jpm-2016-0050.
23. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I. et al. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(6):891–900. DOI: 10.2217/whe.15.35.
24. Krafft A., Perewusnyk G., Hänseler E. et al. Effect of postpartum iron supplementation on red cell and iron parameters in non-anaemic iron-deficient women: a randomised placebo controlled study. *BJOG*. 2005;112(4):445–450. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00301.x.
25. Nielsen P. Diagnostik und Therapie von Eisenmangel mit und ohne Anaemie. *UNI-MED*; 2009.
26. Palacios S. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: clinical overview. *Sci World J*. 2012;2012:846824. DOI: 10.1100/2012/846824.
27. Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego. Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the prevention of iron deficiency and of anemia caused by iron deficiency with a low dose heme iron in women. *State of the art*, 2013. *Ginekol Pol*. 2014;85(1):74–78.
28. Тютюнник В.Л., Балушкина А.А., Докучева Р.С.-Э. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности. *РМЖ*. 2013;21(1):22–25.
29. Кононова С.В., Кузин В.В., Ловцова Л.В. и др. Фармакологические и клинико-экономические аспекты применения лекарственных препаратов железа (обзор). *Медицинский альманах*. 2010;3:197–201.
30. Таюпова И.М. Сравнительный анализ терапии дефицита железа у беременных. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2013;3:39–42.
31. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности. *Лечебное дело*. 2016;3:4–14.
32. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Коррекция железодефицитной анемии у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:105–110.

29. Kononova S.V., Kuzin V.B., Lovtsova L.V. et al. Pharmacological and clinical-economic aspects of the use of iron drugs (review). *Medicinskiy almanah*. 2010;3:197–201 (in Russ.).
 30. Tayupova I.M. Comparative analysis of therapy for iron deficiency in pregnant women. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2013;3:39–42 (in Russ.).

31. Dobrohotova Yu.E., Bahareva I.V. Iron deficiency anemia: prevention and treatment during pregnancy. *Lechebnoe delo*. 2016;3:4–14 (in Russ.).
 32. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mihaylova O.I. Correction of iron deficiency anemia in pregnant women. 2018;8:105–110 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующая, ORCID iD 0000-0002-7830-2290;

Маркова Элеонора Александровна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

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

Контактная информация: Маркова Элеонора Александровна, e-mail: markova.eleonora@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 20.04.2020.**

About the authors:

Yuliya E. Dobrokhotova — MD, PhD, Professor and Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0002-7830-2290;

Eleonora A. Markova — MD, PhD, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation.

Contact information: Eleonora A. Markova, e-mail: markova.eleonora@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 20.04.2020.**



ТардиФерон®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА¹

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

ОТЛИЧИЕ В ПРЕИМУЩЕСТВАХ



За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, г. Москва, Саввинская набережная, д. 15
 Тел.: (495) 789-95-33, факс: (495) 789-95-34. www.pierre-fabre-russia.ru
 Информация только для медицинских работников

1. Инструкция по применению Тардиферон®. Регистрационный номер. ПН013865/01. 2. Данные IQVIA: Тардиферон® – лидер розничного рынка препаратов железа (АТС В3А) в ул. за 2018 год во всем мире (без учета Индии). 3. Donnez J. et al. The New England Journal of Medicine, 2012; 366; 409–420. 4. Palacios S. Gynecological Endocrinology, 2011; 27 (S11): 11261130. 5. Доброхотова Ю. Э. PMЖ. Мать и дитя, 2018, 2; 29–33. 6. Грибкова И. В. и др., Акушерство и гинекология, 2018; 3; 138–144. 7. Fadeenko G. D., Kushnir I. E. Suchasna Gastroenterologia. 2009; 5 (49): 74–80.
Торговое название: Тардиферон®. **МНН:** железа сульфат. **Показания:** лечение железодефицитной анемии (ЖДА); профилактика железодефицитных состояний (ЖДС) в период беременности при недостаточном поступлении железа с пищей. **Способ применения:** для взрослых и детей старше 6 лет. Внутрь перед едой или во время еды. Лечение ЖДА: взрослые 1–2 табл. в сутки. Профилактика ЖДС в период беременности: по 1 табл. 1 раз в сутки или 1 раз в 2 суток с 4 месяца беременности. **Противопоказания:** повышенное содержание железа в организме, повышенная чувствительность к компонентам препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению препарата Тардиферон®. (РУ ПН013865/01).
 Реклама

Синдром Труссо и рак яичников

Э.Ф. Калинкина¹, Н.П. Слукко², О.В. Кондратьева¹, Д.Г. Тарасов^{1,3}

¹ФГБОУ «ФЦССХ» Минздрава России, Астрахань, Россия

²ГБУЗ АО ООД, Астрахань, Россия

³ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

РЕЗЮМЕ

Мигрирующий венозный тромбоз наблюдается при редком паранеопластическом синдроме у пациентов со злокачественными новообразованиями. Сочетание мигрирующего тромбоза вен и опухолевой патологии известно в медицине как синдром Труссо, а предшествующее манифестации опухоли появление тромботических осложнений — как «тромботическая маска». В статье представлено описание успешного хирургического лечения пациентки с опухолью яичника, ассоциированной с синдромом Труссо. Данный синдром впервые проявился у больной в виде острого проксимального тромбоза с локализацией в левой подколенной вене с заходом в левую бедренную вену, спонтанного артериального тромбоза, множественных внутрочерепных тромбозов, что привело к развитию инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Впоследствии у пациентки был диагностирован рак яичников (стадия T1aN0M0). В результате удаления опухоли все паранеопластические проявления исчезли. Дополнительным фактором риска развития тромбоза явилось наличие врожденной тромбофилии. На высоте осложнений больной было профессионально оказано хирургическое, анестезиологическое и реанимационное пособие, которое не только улучшило качество жизни, дало шанс на ее продление, но и вернуло трудоспособность.

Ключевые слова: рак яичников, паранеопластический синдром, синдром Труссо, тромботические осложнения, нарушения гемостаза.
Для цитирования: Калинкина Э.Ф., Слукко Н.П., Кондратьева О.В., Тарасов Д.Г. Синдром Труссо и рак яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):95–99. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-95-99.

Trousseau syndrome and ovarian cancer

E.F. Kalinkina¹, N.P. Sluvko², O.V. Kondrat'eva¹, D.G. Tarasov^{1,3}

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan), Astrakhan, Russian Federation

²Regional Oncological Dispensary, Astrakhan, Russian Federation

³Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

ABSTRACT

Migratory thrombophlebitis is a rare paraneoplastic syndrome occurred in malignancies. The association between migratory thrombophlebitis and malignancy is known as Trousseau syndrome. Thrombotic complications preceding malignancy manifestation are referred to as thrombotic mask. This paper describes successful surgical outcome of ovarian cancer associated with Trousseau syndrome. The first manifestations of this syndrome were acute proximal thrombosis in the left popliteal and left femoral vein, spontaneous arterial thrombosis, and numerous intracranial thromboses that have resulted in myocardial infarction and ischemic stroke. Later, the woman was diagnosed with ovarian cancer (T1aN0M0). All paraneoplastic signs have disappeared after a surgery for ovarian cancer. Congenital thrombophilia was an additional risk factor for thrombosis. The woman was provided with surgical, anesthetic, and intensive medical care which have improved the quality of life, increased life expectancy, and returned workability.

Keywords: ovarian cancer, paraneoplastic syndrome, Trousseau syndrome, thrombotic complications, hemostasis disorders.

For citation: Kalinkina E.F., Sluvko N.P., Kondrat'eva O.V., Tarasov D.G. Trousseau syndrome and ovarian cancer. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):95–99. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-95-99.

ВВЕДЕНИЕ

Ассоциация опухолевых заболеваний и тромбоэмболических нарушений была впервые обнаружена А. Trousseau в 1865 г. Связанный с наличием злокачественной опухоли тромбоз является второй по значимости причиной смерти онкологических больных после собственно рака. Риск венозной тромбоэмболии у больных раком в 4–7 раз выше, чем у пациентов без данной патологии. Причины нарушенной коагуляции в таких случаях связаны с общими факторами риска,

имеющимися у пациента, и факторами, специфичными для конкретного вида рака или лечения. Важно оценить риск тромботических явлений у онкологических больных и назначить эффективные профилактику и лечение [1–5].

Несмотря на то что нарушения в системе свертывания крови описаны для большинства случаев злокачественных образований [6, 7], синдром Труссо очень мало представлен в литературе.

Приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка, 48 лет, поступила 29.01.2018 с жалобами на дискомфорт в груди без четкой связи с физической нагрузкой, кратковременную потерю чувствительности в левой руке, кратковременное отсутствие речи, общую слабость.

Anamnesis morbi. С 14.01.2018 на 15.01.2018 у больной появились боли и отек левой нижней конечности, усиливающиеся при ее сгибании и увеличении двигательной активности. 16.01.2018 госпитализирована в ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань), при дуплексном сканировании вен нижних конечностей (ДСВНК) выявлен тромбоз левой подколенной вены, участка левой бедренной вены. Консультирована кардиохирургами, рекомендована инфузионная терапия антикоагулянтами в связи с высоким риском тромбоза легочной артерии (ТЭЛА). 18.01.2018 выполнен забор крови для анализа на наиболее вероятные тромбофилические состояния, результат: фактор V, II, протеин С и S в норме. Антитромбин III 60–77% (в пределах референсных значений). На фоне лечения низкомолекулярными гепаринами (НМГ) и постельного режима клинически регрессировали отек и боль в левой нижней конечности. Эпизодически за время лечения отмечался подъем температуры тела до 37,6 °С, были кратковременные боли в животе, тошнота, сухой кашель. С 22.01.2018 пациентка стала постепенно расширять режим двигательной активности, выполнять бинтование левой нижней конечности. В общем анализе крови: умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, общий анализ мочи без особенностей. Имел место вираж D-димера до 2 мкг/мл, не коррелировавший с клиникой болезни (венозного тромбоза с учетом времени его возникновения). 25.01.2018 пациентка была выписана из стационара.

С утра 29.01.2018 у больной появилось монотонное неинтенсивное жжение в груди, лекарственные препараты не использовала. Внезапно во время ходьбы возник гиперкинез в левой руке. Пациентка зашла в магазин и попыталась обратиться за помощью, но произвольная речь отсутствовала, могла объясняться только жестами, обращенную к ней речь понимала. Симптомы разрешились спонтанно в течение 15 мин. С клиникой острого ко-

ронарного синдрома и ишемическим инсультом больная была госпитализирована в кардиохирургическое отделение.

Anamnesis vitae. Длительный стаж курения, использование гормональных контрацептивов 15 лет назад, дисплазия шейки матки тяжелой степени (электроконизация в 2013 г.), диагностическое выскабливание по поводу полипа эндометрия (в 2017 г.). Пациентка готовится к оперативному лечению по поводу опухоли правого яичника, впервые выявленной около года назад при прохождении профилактического медицинского осмотра. Один раз в 3 мес. проходила ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза и сдавала кровь на онкомаркер СА-125. За последние 6 мес. были отмечены рост опухоли в динамике, повышение уровня онкомаркеров, в связи с чем возникло подозрение на злокачественный процесс.

Status praesens. Общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Кожа обычной окраски, чистая, теплая, нормальной влажности и эластичности. Цианоза нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Зев не изменен. Язык чистый. Щитовидная железа не пальпируется. Суставы не изменены. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипы не выслушиваются. Пульс на сонных артериях удовлетворительного наполнения, симметричный. Пульсация на артериях нижних конечностей определяется. Тоны сердца ясные, неритмичные (экстрасистолы). Живот обычных размеров, мягкий, безболезненный, доступен для глубокой пальпации. Печень не увеличена, край эластичный, безболезненный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеков нет.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (рис. 1) выявлены множественные кортикальные микроэмболы в бассейне передней и задней циркуляции с двух сторон.

По экстренным показаниям 29.01.2018 выполнена коронароангиография: коронарный атеросклероз не выявлен, правая коронарная артерия проходима частично, в просвете в среднем и дистальном отделах — признаки острой окклюзии, несколько дефектов наполнения в пределах сосуда (рис. 2).

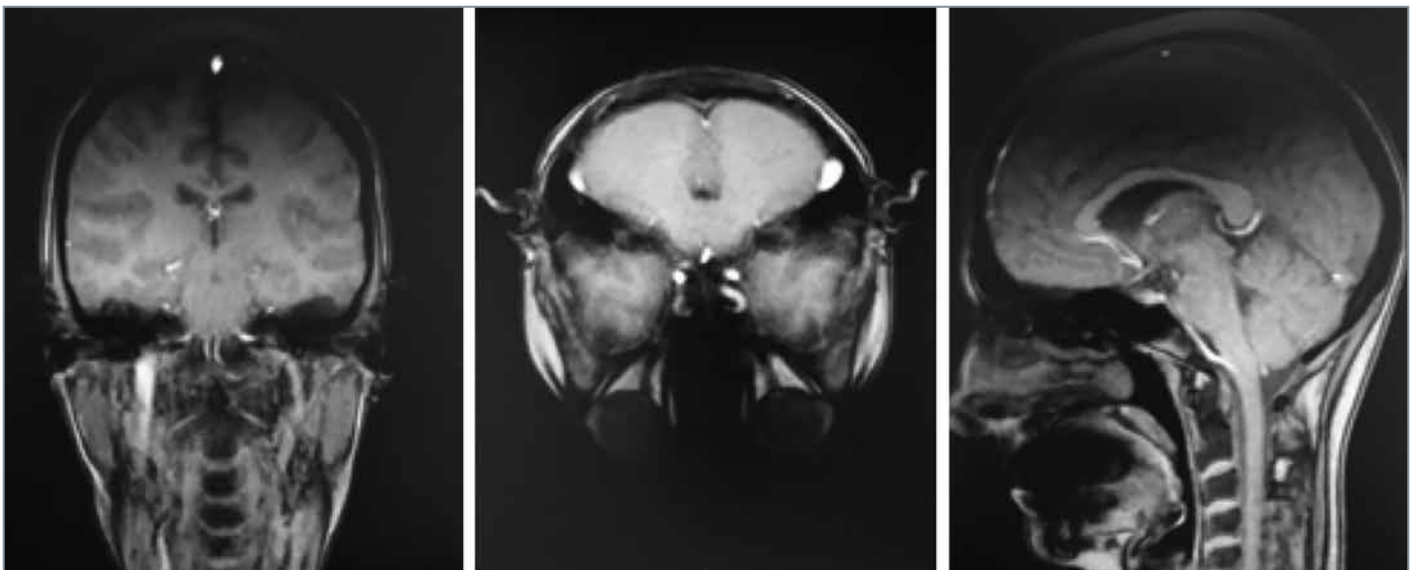


Рис. 1. Данные МРТ головного мозга

Fig. 1. Brain MRI

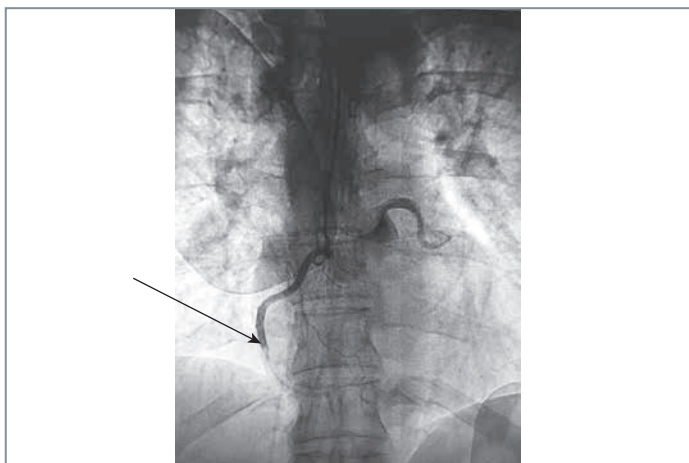


Рис. 2. Коронароангиограмма. Острая окклюзия правой коронарной артерии (показано стрелкой)

Fig. 2. Coronary angiogram. Acute occlusion of the right coronary artery (arrow)

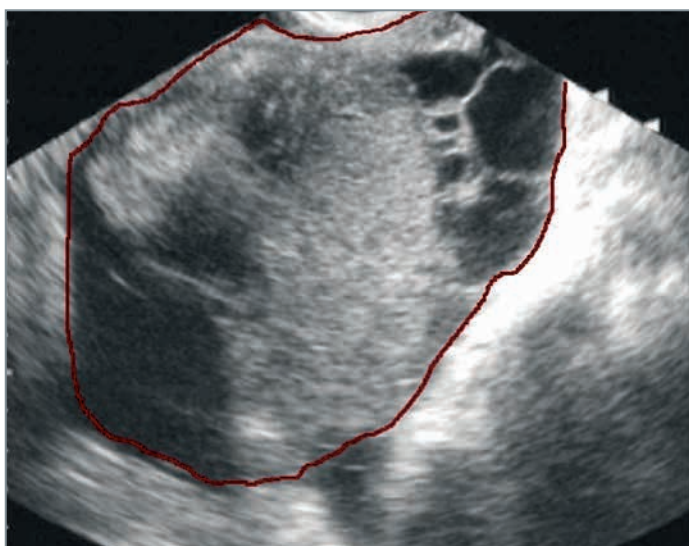
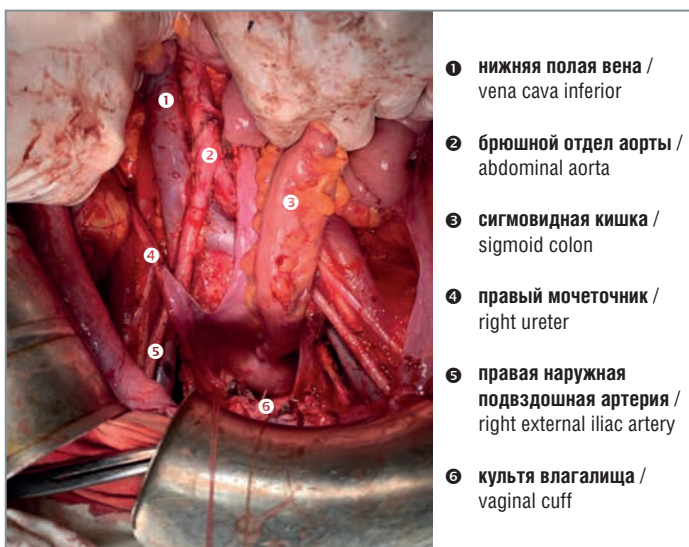


Рис. 3. Данные УЗИ органов малого таза

Fig. 3. Pelvic ultrasound



- ❶ нижняя полая вена /
vena cava inferior
- ❷ брюшной отдел аорты /
abdominal aorta
- ❸ сигмовидная кишка /
sigmoid colon
- ❹ правый мочеточник /
right ureter
- ❺ правая наружная
подвздошная артерия /
right external iliac artery
- ❻ культя влагалища /
vaginal cuff

Рис. 4. Вид операционной раны после радикального лечения

Fig. 4. Surgical wound after radical treatment

Предпринята попытка тромбоаспирации, однако полноценного дистального кровотока получить не удалось.

На 30.01.2018: клинически боль в груди не беспокоила, гемодинамически стабильна; закономерные изменения уровня кардиомаркеров повреждения миокарда и ЭКГ-динамика нижнего инфаркта миокарда.

Коллегиально в условиях отделения анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии принято решение выполнить чреспищеводную эхокардиографию с контрастированием. Исключены образования в полостях сердца и межпредсердное сообщение как возможные причины парадоксальной эмболии. При рентгенографии органов грудной клетки данных за инфильтративные изменения не получено.

Проведено УЗИ органов малого таза (рис. 3). Тело матки размерами 62×48×56 мм, соответствует 4–5 нед. беременности, с четким ровным контуром, однородной структуры. Толщина эндометрия 8 мм. В полости матки визуализируется полип размером до 10 мм. Шейка матки размерами 36×28 мм, однородной структуры. Левый яичник четко не лоцируется. В полости малого таза образование размерами 140×126 мм с нечеткими неровными контурами, неоднородной структуры. Свободной жидкости в малом тазу нет. Заключение: образование правого яичника. Миома матки малых размеров. Полип эндометрия.

В общем анализе крови — умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, общий анализ мочи без особенностей. Отмечен вираж D-димера, не коррелировавший с клинической картиной болезни (венозного тромбоза с учетом времени его возникновения).

Осмотрена неврологом, результаты обследования проанализированы с клиническим фармакологом и заведующим лабораторией. Резюме: исключены антифосфолипидный синдром, ишемическая болезнь сердца, тромбофилические состояния. Имеют место спонтанные венозные и артериальные тромбозы, вероятно, на фоне онкологического процесса (протромботическое состояние). Решено провести консилиум с участием онкологов-гинекологов для принятия решения по дальнейшей тактике лечения. С учетом рецидивирующих тромбозов на амбулаторном этапе на фоне использования оральных антикоагулянтов, стабилизации состояния больной только посредством постоянной инфузии НМГ, раннего срока после инфаркта миокарда и нарушения мозгового кровообращения оптимальным вариантом лечения была признана операция в объеме экстирпации матки с придатками — гинекологической хирургической бригадой в условиях ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России (г. Астрахань) с возможностью обеспечения управления гемостазом.

09.02.2018 выполнена экстирпация матки с придатками, субтотальная резекция большого сальника, тазовая и поясничная лимфодиссекция (рис. 4). Биопсия брюшины. Дренирование малого таза.

Гистологическое заключение: цистаденокарцинома.

Диагноз: рак яичника стадии T1aNOMO.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Осложнений не было. 14.02.2018, на 5-е сут после операции, появились жалобы на сухой приступообразный кашель. Для исключения ТЭЛА выполнена компьютерная томография (КТ) легких с контрастированием. Заключение: признаки тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. Развившееся состояние тем не менее не повлияло на течение послеоперационного периода. Данные УЗИ органов малого таза, почек без особенностей. Тромб левой

подколенной вены без значимой динамики. Достигнуто целевое международное нормализованное отношение. При выписке состояние удовлетворительное. Рана зажила первичным натяжением без признаков воспаления. Стенокардии, симптомов сердечной, дыхательной, церебральной недостаточности нет. Гемодинамика стабильна: артериальное давление 110–100/70 мм рт. ст.

Диагноз при выписке. *Основной:* трансмуральный нижний инфаркт миокарда на фоне спонтанного артериального тромбоза. Ишемический инсульт: множественные кортикальные инфаркты в бассейне левой средней мозговой артерии, бассейне правой средней мозговой артерии, вертебро-базиллярном бассейне с проходящей моторной афазией, дрожательным гиперкинезом в левой верхней конечности. *Сопутствующий:* проксимальный тромбоз с локализацией в левой подколенной вене с заходом в левую бедренную вену. Хроническая венозная недостаточность 0. Опухоль правого яичника. Миома матки.

Пациентка выписана под амбулаторное наблюдение. Амбулаторно консультирована врачом-онкологом 28.02.2018 в областном онкологическом диспансере. Диагноз: рак яичников, стадия IA (T1aN0M0). Состояние после оперативного лечения.

Учитывая выраженную сопутствующую патологию (инфаркт миокарда и ишемический инсульт в январе 2018 г.), проведение химиотерапии сочли противопоказанным. Другие виды лечения (лучевая, гормональная терапия) не показаны. Рекомендована консультация онколога 1 раз в 3 мес.

По результатам ДСВНК от 06.04.2018 отмечена положительная динамика. Заключение: слева и справа глубокие вены проходимы. Небольшой пристеночный тромбоз левой подколенной вены.

18.05.2018 консультирована гематологом и обследована на редкие тромбофилические состояния. Выявлены: мутация генов 2 протромбин, фактор свертывания 2, F13 A1 фибринстабилизирующий фактор, ПГТ, FGB фибринолиза, FIGTA-2. Назначен пожизненный прием варфарина.

Спустя 6 мес. пациентка вернулась к прежней трудовой деятельности.

Обсуждение

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти и инвалидности населения в большинстве стран мира. Также отмечается опасная тенденция омоложения инфарктов миокарда и инсультов. По данным Всемирной организации здравоохранения, Всемирной федерации сердца и Всемирной организации по борьбе с инсультом, 30% случаев смерти от сердечно-сосудистой патологии в мире преждевременны и 2/3 таких случаев можно избежать благодаря профилактике и своевременной диагностике сопутствующей патологии [8, 9].

Мы проанализировали связь между тромбозом глубоких вен, инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и раком яичников. В представленном нами клиническом наблюдении у пациентки имели место неспецифические факторы риска развития тромбоза: длительный прием гормональных препаратов, длительный стаж табакокурения и врожденная тромбофилия. Наличие генетических нарушений гемостаза у онкологических больных увеличивает риск возникновения тромбоэмболических осложнений в 3–5 раз. Сердечно-сосудистыми заболеваниями пациентка не страдала, но на фоне злокачественного процесса

запустился процесс усиленного тромбообразования, что стало причиной развития трансмурального инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Приведенное наблюдение наглядно показывает, что не каждый острый инфаркт миокарда обусловлен коронарным атеросклерозом. Следует вспомнить высказывание E. Braunwald [10] о том, что этиология ишемической болезни сердца многообразна. Одной из причин дефицита перфузии может быть тромбоз коронарных артерий в результате гиперкоагуляционных синдромов. В литературе имеются единичные описания развития инсульта вследствие активности злокачественного новообразования [11, 12]. Представленная история болезни является примером паранеопластической гиперкоагуляции. Таким образом, у больных с онкологическим заболеванием первичная манифестация любой болезни, в том числе и коронарной, может быть проявлением паранеопластического синдрома [13, 14].

Заключение

Вероятность скрытого опухолевого процесса у пациентов с идиопатическими венозными и артериальными тромбоэмболиями ставит перед клиницистами вопрос об оправданности и необходимости проведения тщательного обследования таких пациентов в расчете на более раннее выявление опухоли. Следует проводить более широкий диагностический поиск с применением КТ, УЗИ, исследования опухолевых маркеров [15]. Изучение генетических дефектов гемостаза у онкогинекологических пациенток становится важным с точки зрения их влияния на частоту и прогноз тромбоэмболических осложнений, а также в целях совершенствования их фармакологической коррекции и профилактики. Приведенные данные убедительно демонстрируют высокую значимость и актуальность венозных и артериальных тромбозов, а также свидетельствуют о том, что данная проблема должна быть объектом внимания не только сосудистых хирургов, но и врачей других специальностей.

Литература

- Ikushima S., Ono R., Fukuda K. et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Japan J Clin Oncol.* 2016;46(3):204–208. DOI: 10.1093/jcco/hyv165.
- Evans T.R., Mansi J.L., Bevan D.H. Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. *Cancer.* 1996;77(12):2544–2549. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2544::AID-CNCR18>3.0.CO;2-S.
- Воробьев А.В., Макария А.Д., Чабров А.М., Савченко А.А. Синдром Трусseau. Современный взгляд на проблему. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2015;64(4):85–94. DOI: 10.17816/JOWD64485-94.
- Zuffa M. Paraneoplastický tromboembolický syndróm ako prvý príznak zhubného ochorenia. [Paraneoplastic thromboembolic syndrome as the first sign of a malignant disease]. *Vnitr Lek.* 2010;56(1):49–52.
- Lyman G.H. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. *Cancer.* 2011;117(7):1334–1349. DOI: 10.1002/cncr.25714.
- Watanabe Y., Matsunuma K., Kaneda T. A case of successful anesthetic management in a patient with Trousseau's syndrome who underwent surgery for malignant ovarian tumor. *JA Clin Rep.* 2020;6(1):32. DOI: 10.1186/s40981-020-00339-2.
- Kim J., Kim H.J., Park S. et al. Predictive Factors of Deep Vein Thrombosis in Gynecologic Cancer Survivors with Lower Extremity Edema: A Single-Center and Retrospective Study. *Healthcare (Basel).* 2020;8(1):48. DOI: 10.3390/healthcare8010048.
- Чистик Т. Омоложение инфаркта и инсульта: современные методы профилактики. *Артериальная гипертензия.* 2016;4(48):57–62. DOI: 10.22141/2224-1485.4.48.2016.76997.
- Лазутина О.М., Маркова Л.И., Белая О.Л. и др. Инфаркт миокарда при раке толстой кишки. *Клиническая медицина.* 2013;91(4) 70–73.
- Cohn P.F., Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E., ed. *Heart disease.* 2nd ed. Philadelphia. Saunders;1984.
- Takano H., Nakajima K., Nagayoshi Y. et al. Clinical associations of Trousseau's syndrome associated with cerebral infarction and ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2018;29(5): e67. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e67.

12. Никитенко П.С., Микляева П.В., Никитенко С.В. и др. Ишемический инсульт у больного с аденокарциномой желудка. Сибирский медицинский журнал. 2016;6:33–35.
13. Дворецкий Л.И., Дядьков И.Н., Степанченко А.П., Дубровская Н.В. Венозный тромбоз эмболизм как первая манифестация распространенного опухолевого процесса (синдром Труссо). Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(3):232–237.
14. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood. 2007;110(6):1723–1729. DOI: 10.1182/blood-2006-10-053736.
15. Chatterjee M., Hurley L.C., Tainsky M.A. Paraneoplastic antigens as biomarkers for early diagnosis of ovarian cancer. Gynecol Oncol Rep. 2017;21:37–44. DOI: 10.1016/j.gore.2017.06.006.

References

1. Ikushima S., Ono R., Fukuda K. et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. Japan J Clin Oncol. 2016;46(3):204–208. DOI: 10.1093/jcco/hyv165.
2. Evans T.R., Mansi J.L., Bevan D.H. Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. Cancer. 1996;77(12):2544–2549. DOI: 10.1002/(SICI) 1097-0142 (19960615) 77:12<2544::AID-CNCR18>3.0.CO;2-S.
3. Vorobev A.V., Makatsaria A.D., Chabrov A.M., Savchenko A.A. Pathogenesis of Trousseau's syndrome. Journal of obstetrics and women's diseases. 2015;64(4):85–94 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD64485-94.
4. Zuffa M. Paraneoplastický tromboembolický syndróm ako prvý príznak zhubného ochorenia. [Paraneoplastic thromboembolic syndrome as the first sign of a malignant disease]. Vnitř Lek. 2010;56(1):49–52.
5. Lyman G.H. Venous thromboembolism in the patient with cancer: focus on burden of disease and benefits of thromboprophylaxis. Cancer. 2011;117(7):1334–1349. DOI: 10.1002/cncr.25714.

6. Watanabe Y., Matsunuma K., Kaneda T. A case of successful anesthetic management in a patient with Trousseau's syndrome who underwent surgery for malignant ovarian tumor. JA Clin Rep. 2020;6(1):32. DOI: 10.1186/s40981-020-00339-2.
7. Kim J., Kim H.J., Park S. et al. Predictive Factors of Deep Vein Thrombosis in Gynecologic Cancer Survivors with Lower Extremity Edema: A Single-Center and Retrospective Study. Healthcare (Basel). 2020;8(1):48. DOI: 10.3390/healthcare8010048.
8. Chystyk T. Rejuvenation of myocardial infarctions and strokes: modern methods of prevention. Arterial'naya gipertenziya. 2016;4 (48):57–62 (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-1485.4.48.2016.76997.
9. Lazutina O.M., Markova L.I., Belaia O.L. et al. Myocardial infarction in colon cancer. Klin Med (Mosk). 2013;91(4):70–73 (in Russ.).
10. Cohn P.F., Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E., ed. Heart disease. 2-nd ed. Philadelphia. Saunders; 1984.
11. Takano H., Nakajima K., Nagayoshi Y. et al. Clinical associations of Trousseau's syndrome associated with cerebral infarction and ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2018;29(5): e67. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e67.
12. Nikitenko P.S., Miklyayeva P.V., Nikitenko S.V. et al. Ischemic stroke in a patient with gastric adenocarcinoma. The Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2016;6:33–35 (in Russ.).
13. Dvoretzky L.I., Dyadkov I.N., Stepanchenko A.P., Dubrovskaya N.V. Venous thromboembolism as the first manifestation of disseminated malignancy (Trusso's syndrome). Bulletin of Siberian Medicine. 2019;18(3):232–237 (in Russ.).
14. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood. 2007;110(6):1723–1729. DOI: 10.1182/blood-2006-10-053736
15. Chatterjee M., Hurley L.C., Tainsky M.A. Paraneoplastic antigens as biomarkers for early diagnosis of ovarian cancer. Gynecol Oncol Rep. 2017;21:37–44. DOI: 10.1016/j.gore.2017.06.006.

Сведения об авторах:

¹Калинкина Эльвира Фаридовна — врач акушер-гинеколог клинко-диагностического отделения, ORCID iD 0000-0001-9083-003X;

²Служко Наталия Петровна — врач-онколог, заведующая гинекологическим отделением, ORCID iD 0000-0001-6397-3932;

¹Кондратьева Ольга Владимировна — врач-терапевт, заведующая клинко-диагностическим отделением, ORCID iD 0000-0002-2321-8155;

^{1,3}Тарасов Дмитрий Георгиевич — к.м.н., главный врач, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, ORCID iD 0000-0002-0866-3939.

¹ФГБОУ «ФЦССХ» Минздрава России. 414004, Россия, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4.

²ГБУЗ АО ООД. 414041, Россия, г. Астрахань, ул. Бориса Алексеева, д. 57.

³ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121.

Контактная информация: Калинкина Эльвира Фаридовна, e-mail: kalinkina.elvira@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 27.01.2020.

About the authors:

¹El'vira F. Kalinkina — MD, obstetrician & gynecologist of the Clinical Diagnostic Division, ORCID iD 0000-0001-9083-003X;

²Nataliya P. Sluvko — MD, oncologist, Head of the Gynecological Division, ORCID iD 0000-0001-6397-3932;

¹Ol'ga V. Kondrat'eva — MD, therapist, Head of the Clinical Diagnostic Division, ORCID iD 0000-0002-2321-8155;

^{1,3}Dmitriy G. Tarasov — MD, PhD, Head Doctor, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, ORCID iD 0000-0002-0866-3939.

¹Federal Center for Cardiovascular Surgery (Astrakhan). 4, Pokrovskaya Roscha str., Astrakhan, 414011, Russian Federation.

²Regional Oncological Dispensary. 57, Boris Alekseev str., Astrakhan, 414041, Russian Federation.

³Astrakhan State Medical University. 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation.

Contact information: El'vira F. Kalinkina, e-mail: kalinkina.elvira@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 27.01.2020.

Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение)

С.И. Роговская¹, Т.Н. Бебнева^{2,3}

¹Общероссийская общественная организация «РАГИН», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена одной из актуальных проблем в цервикологии — заболеваниям, ассоциированным с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Известно, что одним из кофакторов риска персистенции ВПЧ является снижение локального иммунитета (дефицит макрофагов). Проблема менеджмента цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) актуализируется ростом частоты данного заболевания, лечение таких пациентов, как правило, заключается в удалении пораженной ткани. Учитывая, что даже после полного удаления пораженных ВПЧ тканей может возникнуть рецидив CIN, в отечественной и иностранной научной литературе все чаще акцентируется внимание на вспомогательной иммунотерапии не только как профилактике рецидивов, но и как стимуляции собственных защитных сил организма. В данной публикации на клиническом примере рассматривается тактика ведения пациентки с клинической формой ВПЧ-инфекции (генитальные кондиломы) и субклинической формой — CIN легкой степени. Применение иммунотерапии в лечении пациенток с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями увеличивает эффективность основной терапии и приводит к элиминации ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, неоплазия, кондиломы, LSIL, фагоцит, иммуномодулятор, ЦОГ-2, Полиоксидоний.

Для цитирования: Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):100–104. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104.

Regression of genital papules and mild cervical intraepithelial neoplasia during immunotherapy (clinical case)

S.I. Rogovskaya¹, T.N. Bebneva^{2,3}

¹Public organization «RAGIN», Moscow, Russian Federation

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

³National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article is devoted to one of the most urgent problems in cervicology — diseases associated with the human papillomavirus (HPV). It is known that one of the co-risk factors for HPV persistence is a decrease in local immunity (deficiency of macrophages). The problem of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) management is actualized by the tendency to increase this disease incidence; as a rule, the treatment of such patients consists in removing the infected tissue. Given that even after complete removal of HPV-infected tissues, CIN relapse may occur; national and foreign scientific literature increasingly focuses on auxiliary immunotherapy not only as prevention of relapses but also to stimulate the body's defences. This publication uses a clinical example to consider patient management with a clinical form of HPV infection (genital papules) and a subclinical form (mild intraepithelial lesion). Immunotherapy use in the treatment of patients with HPV-associated diseases increases the efficacy of the main therapy and leads to HPV elimination.

Keywords: human papillomavirus, neoplasia, papules, LSIL, phagocyte, immunomodulator, COX-2, Polyoxidonium.

For citation: Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Regression of genital papules and mild cervical intraepithelial neoplasia during immunotherapy (clinical case). Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):100–104. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-100-104.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП) и имеющей достаточно доказательств ее канцерогенного воздействия в разных локализациях.

Приспособительные механизмы ускользания от различных элементов иммунной системы позволяют инфекции оставаться довольно долго в организме. К счастью, большинство ВПЧ-инфекций подавляются иммунитетом, даже если

этот процесс занимает 1–3 года после заражения, и только у небольшого числа инфицированных развивается рак.

Естественный иммунный контроль инфекции ВПЧ достигается врожденным и адаптивным иммунитетом, включающим специфические антитела и эффекторные Т-клетки. Важную роль в распознавании и элиминации пораженных вирусом клеток играет клеточное звено иммунитета: макрофаги, натуральные киллеры (НК-клетки) и цитотоксические лимфоциты (CD4⁺ и CD8⁺) [1].

По сравнению с клеточным иммунитетом гуморальный иммунитет возникает позже и вызывает меньший эффект. В одной из последних работ о роли антительного ответа было показано снижение концентрации IgA независимо от степени поражения шейки матки. Последующая иммунотерапия имела положительный отклик в виде нормализации уровня данных антител [2].

В последних работах показана роль цитокинов, хемокинов и противомикробных белков (дефензинов) в подавлении экспрессии вирусных генов, а также в создании условий для элиминации ВПЧ [3].

Проблема персистенции связана со снижением локального иммунитета, не способного вызвать элиминацию ВПЧ. Большую роль играют сопутствующие инфекционно-воспалительные заболевания нижних отделов половых путей. Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2019 г., показало, что ВПЧ-инфекция высокого риска в 20,5% случаев коморбидна с бактериальным вагинозом, в 15,7% — с *Chlamydia trachomatis*, и более чем у половины (51,6%) — с *Ureaplasma urealyticum* [4]. Хроническое воспаление не только снижает шанс на излечение, но и тактически меняет подход к ведению таких больных, зачастую откладывая запланированное хирургическое лечение до полной санации.

На данный момент отсутствуют способы этиотропного воздействия на сам вирус или процесс его репликации. Персистенция вируса остается нерешенной проблемой в гинекологии. Поэтому в мире предпринимаются попытки активизировать иммунное звено местной защиты слизистой оболочки, что приведет к сдерживанию размножения ВПЧ и предотвращению перехода неоплазии в предраковые состояния. В приведенном ниже клиническом наблюдении продемонстрирован подход к менеджменту пациентки с длительным анамнезом ВПЧ-инфицирования и развития на его фоне заболеваний нижнего отдела гениталий.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Визит 1. Пациентка О., 22 года, обратилась с жалобами на выделения из половых путей, дискомфорт при мочеиспускании. У нее диагностировано плоскоклеточное интраэпителиальное поражение легкой степени (low grade squamous intraepithelial lesion, LSIL) по данным цервикальной цитологии 8 мес. назад, подтверждено дважды. Женщина гетеросексуальна, имела двух партнеров и была в новых отношениях в течение последних 4 мес. Использовала комбинированные оральные контрацептивы в течение 8 мес. как метод контроля рождаемости. На момент консультации не принимала никаких других лекарств. Не была вакцинирована от ВПЧ.

Анамнез заболевания. Выделения из половых путей впервые появились 9 мес. назад. По рекомендации знакомой использовала свечи (со слов, комбинированный антимикробный препарат) с временным эффектом. Через месяц после лечения вновь появились выделения. При обращении к врачу диагностированы генитальные кондиломы во влагалище и на вульве на фоне вагинита, по результатам Пап-теста выявлено LSIL. Был рекомендован деквалиния хлорид, который дал временный эффект, после чего выполнено удаление кондилом влагалища и вульвы с помощью аргонноплазменной абляции. По поводу LSIL рекомендовано наблюдение.

Из анамнеза. Оперативные вмешательства отрицает, из детских инфекций перенесла ветряную оспу. Болеет острыми респираторными заболеваниями 3–4 раза в год. Курение и другие вредные привычки отрицает. Наслед-

ственность: у матери миома матки, ожирение. Аллергологический анамнез без особенностей.

Сопутствующие заболевания: хронический гастрит в стадии ремиссии, цистит.

Гинекологический анамнез. Менструации с 12 лет, регулярные, умеренные, по 4–5 дней через 27–30 дней. Половая жизнь с 21 года. Беременностей не было. Ранее к гинекологу обращалась 8 мес. назад, когда была рекомендована гормональная контрацепция и удалены кондиломы методом аргонноплазменной абляции.

Осмотр. Рост — 162 см, вес — 57 кг. Кожные покровы обычной окраски, склонность к сухости кожи. Артериальное давление — 110/70 мм рт. ст. Молочные железы развиты правильно, симметричные, округлой формы, мягкие при пальпации.

Status genitalis. Наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Слизистые преддверия вульвы и в области уретры незначительно гиперемизованы. На внутренней поверхности малых половых губ, в области преддверия и стенок влагалища расположены множественные мелкие кондиломы. Выделения — хлопьевидные, в умеренном количестве. Шейка матки конической формы, визуально не изменена. *Per vaginum:* своды свободные, тело матки в *anteflexio*, нормальной формы и размеров, плотное, безболезненное. Область придатков безболезненная.

Взяты мазки на онкоцитологию и ВПЧ-тест, мазок на флору и возбудителей ИППП, после чего выполнена кольпоскопия. Кольпоскопическая картина адекватная, шейка матки покрыта плоским эпителием. После пробы с раствором 3% уксусной кислоты на экзоцервиксе выявлена небольшая эктопия с зоной трансформации 1 типа. Имеются белесоватые участки с нежным ацетобелым эпителием и небольшие сосочковые разрастания с сосудистой петлей внутри. Стык плоского и цилиндрического эпителия визуализируется. Заключение: аномальная картина I степени, зона трансформации 1 типа, кондиломы. LSIL?

Предварительный диагноз. Аногенитальные бородавки. LSIL? Вульвовагинит. Гормональная контрацепция. Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств.

Рекомендовано: 1) Пап-тест; 2) ПЦР-диагностика на ИППП + ВПЧ; 3) мазок на степень чистоты влагалища; 4) обследование полового партнера; 5) барьерные методы контрацепции.

Визит 2. Получены результаты обследования.

Мазок на степень чистоты влагалища: эпителий в умеренном количестве, лейкоциты — 30–40 в поле зрения, местами сплошь; флора палочковая, обильная; диплококки не обнаружены, *Trichomonas vaginalis* обнаружены, споры и мицелий грибов обнаружены, «ключевые клетки» не обнаружены.

ПЦР-диагностика на ИППП: отрицательная.

ВПЧ-тест с типированием: ВПЧ 31 и 11 типа.

Пап-тест: LSIL.

Диагноз. Слабовыраженная дисплазия шейки матки. Рецидивирующие аногенитальные кондиломы. Трихомонадная инфекция. Кандидозный вульвовагинит. Папилломавирусная инфекция. Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств.

Рекомендовано: 1) метронидазол 500 мг внутрь 2 р./сут в течение 7 дней; 2) сертаконазол по 1 суппозиторию 1 р./сут. на ночь интравагинально 7 дней; 3) плановая биопсия шейки матки.

Визит 3. Осмотр через 5 дней после окончания курса лечения. Жалоб нет. *При осмотре:* на внутренней поверхности малых половых губ, в области преддверия и стенок влагалища имеются множественные мелкие кондиломы. Признаков воспаления нет. В зеркалах: слизистые влагалища розовые, выделения физиологичные. Кондиломы слегка уменьшились в размерах по сравнению с предыдущим визитом. Выполнена прицельная биопсия шейки матки.

Гистологическое заключение: остроконечные кондиломы, LSIL.

Диагноз. Аногенитальные бородавки множественные. LSIL. Наблюдение за применением противозачаточных лекарственных средств.

Учитывая молодой возраст, отсутствие расхождений в результатах обследования и персистирующую ВПЧ-инфекцию с наличием рецидивирующих множественных генитальных кондилом на фоне хронического воспаления, врач рекомендовал иммунотерапию препаратом Полиоксидоний® по схеме 1 суппозиторий (12 мг) ежедневно интравагинально в течение 3 дней, а затем 1 суппозиторий через день общим курсом 10 введений.

Визит 4. Осмотр через 3 мес. Жалоб нет. При осмотре кондиломы отсутствуют. Проведенный Пап-тест показал: NILM (Negative for intraepithelial lesion or malignancy — интраэпителиальные изменения и злокачественные процессы отсутствуют). Рекомендован следующий осмотр через 6 мес.

Визит 5. Осмотр через 6 мес. Жалоб нет. При осмотре: кондиломы отсутствуют. Проведен Пап-тест, результат: NILM. Рекомендован контроль 1 раз в год.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует клиническую эффективность назначения противовоспалительной этиотропной терапии в комбинации с иммунотерапией препаратом Полиоксидоний® при рецидивирующих мелких множественных кондиломах вульвы и влагалища и LSIL.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентка — молодая женщина с LSIL по результатам цитологии шейки матки. После обсуждения результатов и возможных рисков индивидуальная тактика ведения осуществляется в соответствии с международными стандартами и российским протоколом (2017) [5], по которым возможно наблюдение либо лечение. Согласно обновленным клиническим рекомендациям вместо немедленной кольпоскопии, которая была бы предпочтительным выбором, можно выбрать тактику наблюдения для женщин в возрасте 21–24 лет. При мазках типа ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance — атипические клетки плоского эпителия неопределенного значения) или LSIL в соответствии с алгоритмом можно повторить цитологическое исследование только через 12 мес.

Вместо кольпоскопии и биопсии должны быть повторно выполнены цитологические исследования — один раз в 12 мес. Если результаты последующего цитологического исследования покажут более высокую аномалию (ASC-H, AGC или HSIL), то по международным рекомендациям следует провести кольпоскопию [6].

У нашей пациентки дополнительно к легкой дисплазии и носительству онкогенного ВПЧ 31 типа имеются рецидивирующие аногенитальные кондиломы на фоне низкоонкогенного ВПЧ 11 типа с деструктивным лечением в анамнезе, а также рецидивирующий генитальный кандидоз. Поэтому в данном случае проводились более прицельные

обследования и неоднократная стандартная терапия с временным эффектом. Следовало рассмотреть возможность дополнительного лечения.

ПРОБЛЕМА И ОБОСНОВАНИЕ ИММУНОТЕРАПИИ

ВПЧ-инфекция является одной из наиболее распространенных ИППП, которой инфицирована большая часть сексуально активного населения. Пик инфицирования ВПЧ приходится на молодой возраст 15–30 лет, составляя 17,6–20,8% среди женщин данной возрастной группы. Аногенитальные кондиломы как одна из форм папилломавирусной инфекции передаются половым путем. В 65–70% случаев они выявляются одновременно у обоих половых партнеров. Около 90% случаев генитального кондиломатоза вызвано ВПЧ 6 и 11 типов. У 25% пациенток с генитальными кондиломами наружных половых органов наблюдаются кондиломы шейки матки и/или влагалища. У 2% женщин с аногенитальными бородавками диагностируется CIN II–III (цервикальная интраэпителиальная неоплазия — cervical intraepithelial neoplasia, CIN), обычно в возрасте 25 лет и старше.

Иммунитет при ВПЧ-инфекции типоспецифичный и низкий. Следовательно, возможно заражение соседних участков эпителия. Известно, что иммунный ответ хозяина направлен на предотвращение клинической манифестной ВПЧ-инфекции. Клеточный иммунитет оказывает блокирующее воздействие на персистенцию вируса и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу поражений. Часто при ВПЧ-инфекции наблюдается снижение клеточного иммунитета, цитокинов, а также дефицит α -интерферона и γ -интерферона, что неоднократно подтверждено многими исследованиями [2, 3, 7]. С учетом того, что ВПЧ-инфекция персистирует в организме у лиц с иммунодефицитным состоянием, а также имеется высокий риск рецидива кондилом после хирургического удаления, данному контингенту пациенток рекомендована иммунотерапия. Особенно важно ее включение при наличии LSIL и инфекционно-воспалительных заболеваний шейки и влагалища, т. к. необходима и их санация, и подготовка к возможному выполнению эксцизии или абляции. Для активации противоионфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих в первую очередь на клеточный иммунитет, а также стимулирующих гуморальное звено.

Элиминация большинства патогенных микробов из макроорганизма осуществляется в конечном итоге с помощью клеток макрофагально-фагоцитарной системы. Поэтому Полиоксидоний®, по нашему мнению, можно рекомендовать как препарат выбора первого этапа терапии при лечении инфекций [8]. Препарат активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и НК-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [9–11]. Активация макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками, следствием чего является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета.

Исследования показали, что Полиоксидоний® повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний нижних отделов половых путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами [12–16]. В ранее проведенной нами работе был продемонстрирован эффект препарата Полиоксидоний® в нормализации или

значительном улучшении показателя ВПЧ-теста на 31,2% больше, чем в группе без применения Полиоксидония, в когорте пациенток, инфицированных ВПЧ высокого риска. У всех пациенток цитологическая картина соответствовала LSIL. По результатам скрининга через 12 мес. на 10% достоверно меньше ($p < 0,05$) определялись патологические изменения в онкоцитологической картине у пациенток, применявших указанное лечение, по сравнению с группой динамического наблюдения. Помимо этого, мы определяли иммуногистохимический маркер ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2) в качестве биомаркера ранней стадии развития неопластических процессов шейки матки. В отдаленном сроке наблюдения на 9,1% снизилась доля пациенток, применявших препарат Полиоксидоний®, с ярко положительным (++++) маркером инфицирования ВПЧ (ЦОГ-2), тогда как в группе без лечения не наблюдалось этого снижения. При этом препарат оказывает неспецифическое защитное действие относительно широкого спектра патогенов, основанное не на прямом угнетении микроорганизмов, а на стимуляции иммунитета макроорганизма [17].

В приведенном клиническом наблюдении препарат Полиоксидоний® оказал ожидаемый эффект. Механизм его действия объясняется прямым воздействием на фагоцитирующие клетки и НК-клетки, а также стимуляцией антителообразования, синтезом α -интерферона и γ -интерферона [17]. Активация данных звеньев иммунной защиты слизистой оболочки способствовала подавлению вирусной экспансии и продуктивного компонента ВПЧ-инфекции, инициирующего и поддерживающего прогрессию CIN до инвазивного рака. Отсутствие рецидива ВПЧ-инфекции зафиксировано у нашей пациентки в течение 10 мес. после лечения, что позволяет говорить об элиминации ВПЧ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хронических воспалительных процессах, обусловленных персистирующей или латентной инфекцией, без активного иммунотропного воздействия трудно добиться положительных результатов лечения. Сам факт наличия микст-инфекции свидетельствует о снижении иммунитета, прежде всего его локального звена. Именно по этой причине противовоспалительная терапия рецидивирующей инфекции должна сопровождаться иммунотерапией.

Что касается папилломавирусной инфекции, именно наличие воспалительного процесса является фактором риска ее персистенции. Повышение элиминации ВПЧ эффективнее после устранения сопровождающих кофакторов. Таким образом, целью иммунотерапии является значительное уменьшение проявлений болезни или полное выздоровление, а также прекращение обострений при рецидивирующем течении болезни.

Добавление иммуномодулятора (препарата Полиоксидоний®) в схемы лечения или его моноприменение позволяют существенно повысить результаты лечения и устранить рецидивы. Результат проведенного лечения подтверждает целесообразность применения Полиоксидония при хронических бактериальных, вирусных инфекциях урогенитального тракта. Комплексный подход, включающий иммунотропную терапию, позволяет воздействовать на все звенья иммунной системы, что обеспечивает успешный исход лечения данной категории пациенток.

Благодарность

Публикация осуществлена при поддержке компании ООО «НПО Петровакс Фарм» в соответствии с внутренней политикой и действующим законодательством РФ.

Acknowledgement

The publication is supported by LLC "NPO Petrovax Pharm" according to the internal policy and existing legislation.

Литература

1. Abdulrahman Z., de Miranda N., van Esch E.M.G et al. Pre-existing inflammatory immune microenvironment predicts the clinical response of vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions to therapeutic HPV16 vaccination. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):pii:e000563. DOI: 10.1136/jitc-2020-000563.
2. Meng J.W., Song J.H. Association between interleukin 2, interleukin 10, secretory immunoglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human papilloma virus outcome in patients with cervical lesions. *Oncology letters*. 2019;18(5):5543–5548. DOI: 10.3892/ol.2019.10897.
3. Gulati N.M., Miyagi M., Wiens M.E. et al. α -Defensin HD5 Stabilizes Human Papillomavirus 16 Capsid/Core Interactions. *Pathogens and Immunity*. 2019;4:196–234. DOI: 10.20411/pai.v4i2.314.
4. Lv P., Zhao F., Xu X. et al. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Canadian J of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2019;2019: 9678104. DOI: 10.1155/2019/9678104.
5. Письмо Минздрава России от 02.11.2017 № 15–4/10/2–7676 «О направлении клинических рекомендаций «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (вместе с Клиническими рекомендациями)»». С. Сусчиери К., Ронко Г., Лоринц А. et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735–745. DOI: 10.1002/ijc.31261.
6. Steinbach A., Riemer A. B. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: an update. *Int J Cancer*. 2018;142(2):224–229. DOI: 10.1002/ijc.31027.
7. Схемы лечения. Акушерство и гинекология. Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: Литтерра; 2020.
8. Иванова А.С., Дасаева А.Д., Демина Ю.М. и др. Доклиническое изучение полимерного иммуномодулятора МБ-100. Тез. докл. I Всесоюзного иммунологического съезда. М.; 1989.
9. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Иванова А.С. Создание и фармакологические свойства нового иммуномодулятора Полиоксидоний. Сб. тез. III Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М.; 1996.
10. Атауллаханов Р.И. Принципы иммунокоррекции. В кн.: Иммунотерапия. Под ред. Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
11. Роговская С.И., Аكوпова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. *РМЖ*. 2011;20:1238–1243.
12. Шульженко А.Е., Щубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции урогенитального тракта у женщин: стратегия коррекции мукозального иммунитета. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93.
13. Коджаева М.Х., Подзолкова Н.М., Кулаков А.В. и др. Полиоксидоний в комплексной терапии рецидивирующих инфекций урогенитального тракта. *Медицинский вестник*. 2007;17(402):11.
14. Смирнова Л.Е. Применение иммуномодулирующей терапии в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов. *Consilium Medicum*. 2008;12(6):26–30.
15. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®. (Электронный ресурс). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74caff66-7bc5-49e1-aa7e-78dde6981e4c&t=. Дата обращения: 18.03.2020.

References

1. Abdulrahman Z., de Miranda N., van Esch EMG et al. Pre-existing inflammatory immune microenvironment predicts the clinical response of vulvar high-grade squamous intraepithelial lesions to therapeutic HPV16 vaccination. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):pii: e000563. DOI: 10.1136/jitc-2020-000563.
2. Meng J.W., Song J.H. Association between interleukin 2, interleukin 10, secretory immunoglobulin A and immunoglobulin G expression in vaginal fluid and human papilloma virus outcome in patients with cervical lesions. *Oncology letters*. 2019;18(5):5543–5548. DOI: 10.3892/ol.2019.10897.
3. Gulati N.M., Miyagi M., Wiens M.E. et al. α -Defensin HD5 Stabilizes Human Papillomavirus 16 Capsid/Core Interactions. *Pathogens and Immunity*. 2019;4:196–234. DOI: 10.20411/pai.v4i2.314.
4. Lv P., Zhao F., Xu X. et al. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Canadian J of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2019;2019: 9678104. DOI: 10.1155/2019/9678104.
5. Letter of the Ministry of Health of Russia dated 02.11.2017 No. 15–4 /10/2–7676 On the direction of clinical recommendations "Benign and precancerous diseases of the cervix uteri from the perspective of cancer prevention (together with Clinical recommendations)" (in Russ.).
6. Cuschieri K., Ronco G., Lorincz A. et al. Eurogin roadmap 2017: Triage strategies for the management of HPV-positive women in cervical screening programs. *Int J Cancer*. 2018;143(4):735–745. DOI: 10.1002/ijc.31261.

7. Steinbach A., Riemer A. B. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: an update. *Int J Cancer*. 2018;142(2):224–229. DOI: 10.1002/ijc.31027.
 8. Treatment regimens. *Obstetrics and gynecology*. Ed. V.N. Serov, G.T. Sukhikh. M.: Litterra; 2020. (in Russ.).
 9. Ivanova A.S., Dasaev A.D., Demina Yu.M. et al. Preclinical study of the polymer immunomodulator MB-100. *Thes. lec. I All-Union Immunological Congress*. M.; 1989 (in Russ.).
 10. Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Ivanova A.S. Creation and pharmacological properties of the new immunomodulator Polyoxidonium. *Sat thesis. III Russ. nat. congr. "Man and medicine"*. M.; 1996 (in Russ.).
 11. Ataullakhanov R.I. Principles of immunocorrection. In: *Immunotherapy*. Ed. Khaitova R.M., Ataullakhanov R.I. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).
 12. Rogovskaya S.I., Akopova E.S., Kogan E.A. Improving the treatment and diagnostic approaches to HPV infection of the genitals. *RMJ*. 2011;20:1238–1243 (in Russ.).
 13. Shulzhenko A.E., Schubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed infections of the urogenital tract in women: a strategy for the correction of mucosal immunity. *Consilium Medicum*. 2016;18(6):87–93 (in Russ.).
 14. Kodjaeva M.Kh., Podzolkova N.M., Kulakov A.V. et al. Polyoxidonium in complex treatment of recurrent infections of the urogenital tract. *Meditinskiy vestnik*. 2007;17(402):11 (in Russ.).
 15. Smirnova L.E. The use of immunomodulating therapy in the complex treatment of chronic inflammatory diseases of the internal genital organs. *Consilium Medicum*. 2008;12(6):26–30 (in Russ.).
 16. Rogovskaya S.I. *Practical colposcopy*. GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
 17. Instructions for medical use of the drug Polyoxidonium®. (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74cafe6-7bc5-49e1-aa7e-78dde698e1c4&t=. Access date: 18.03.2020 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Роговская Светлана Ивановна — д.м.н., президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН), ORCID iD 0000-0002-8675-7201;

^{2,3}Бибнева Тамара Николаевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

¹Общероссийская общественная организация «РАГИН». 121165, г. Москва, Кутузовский просп., д. 35.

²ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

³ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

Контактная информация: Роговская Светлана Ивановна, e-mail: srogovskaya@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 02.03.2020.**

About the authors:

¹Svetlana I. Rogovskaya — MD, PhD, Chairman of Public organization "Russian Association of Genital Infections and Neoplasia" (RAGIN), ORCID iD 0000-0002-8675-7201;

^{2,3}Tamara N. Bibneva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, obstetrician-gynecologist, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

¹Public organization "RAGIN". 35, Kutuzovsky prosp., Moscow, 121165, Russian Federation.

²Peoples' Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation.

³National Medical Research Center of Endocrinology. 11, Dmitriya Ulyanova str., Moscow, 117036, Russian Federation.

Contact information: Svetlana I. Rogovskaya, e-mail: srogovskaya@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interest.** **Received 02.03.2020.**

На данный момент отсутствует этиотропное лечение ВПЧ

Однако возможна спонтанная элиминация вируса за счет активации клеточного иммунитета^{1,2}

Полиоксидоний® может:



Активировать клеточный и гуморальный иммунитет³



Подавлять ВПЧ-инфекцию⁴



Активировать собственный иммунитет, способствуя регрессу неопластического процесса⁴



РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Суппозитории



Вагинально / Ректально
12 мг / №10

1 раз в сутки
3 дня подряд,
далее через день



Полиоксидоний®
10 суппозиторияев
1 упаковка

Лиофилизат



Внутримышечно
6 мг / №5

1 раз в сутки
3 дня подряд,
далее через день



Полиоксидоний®
10 инъекций,
2 упаковки

1. Письмо Минздрава РФ от 2 ноября 2017 г. N 15-4/10/2-7676. 2. Курьшикина О.В. Иммунный ответ организма при индукции и прогрессии рака шейки матки – возможные механизмы. О.В. Курьшикина и др. *Гинекология*. 2011. №3 – С. 65-70. 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®. 4. Роговская С.И., Аколова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий. *PMЖ*, №20, 2011.



Полиоксидоний_Рекламный модуль_Гинекология_51-20

Реклама. РУ: Р N002935-03 от 13.10.2018

ООО «НПО Петровакс Фарм»: 142143, Московская область, город Подольск, село Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: 8 (495) 730-75-45, e-mail: info@petrovax.ru

Телефон: +7 (495) 730-75-45 polyoxidonium.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы

И.В. Андреева, О.У. Стецюк, О.А. Егорова

ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на наличие современных высокоэффективных средств профилактики и лечения, инфекции дыхательных путей (ИДП) остаются самой частой причиной обращений за медицинской помощью в педиатрической практике. Ежегодно данной проблеме посвящается множество публикаций, однако интерес врачей к ней с каждым годом лишь увеличивается. В данной статье представлены ответы на достаточно простые на первый взгляд вопросы, которые, однако, нередко вызывают затруднения и споры среди практических врачей и экспертов в области педиатрии. Они касаются целесообразности профилактического использования антибиотиков при острых респираторных заболеваниях с целью предотвращения бактериальных осложнений, влияния антибиотикорезистентности респираторных патогенов (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*) на выбор антибактериальной терапии, современного позиционирования макролидов при ИДП и инфекциях ЛОР-органов, тактики назначения аминопенициллинов и ингибиторозащищенных аминопенициллинов в различных клинических ситуациях, подходов к режимам дозирования амоксициллина и амоксициллина/клавуланата в педиатрической практике, места пероральных цефалоспоринов III поколения в алгоритмах терапии ИДП, определения оптимальной продолжительности антибактериальной терапии у детей — аспектов, с которыми врач-педиатр ежедневно сталкивается в своей клинической практике.

Ключевые слова: педиатрия, инфекции дыхательных путей, острые респираторные нарушения, антибиотики, устойчивость к антибиотикам.

Для цитирования: Андреева И.В., Стецюк О.У., Егорова О.А. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):105–111. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111.

Respiratory tract infections in pediatrics: difficult answers to simple questions

I.V. Andreeva, O.U. Stetsyuk, O.A. Egorova

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

ABSTRACT

Despite modern highly-effective treatment and preventive tools available to physicians, respiratory tract infections (RTIs) are still the most common reason for referral to pediatricians. A myriad of papers are published every year, however, there is a growing concern over this issue. This paper responds to seemingly simple questions that, however, are often challenging and controversial for physicians and pediatricians. These questions are the use of antibiotics for acute RTIs to prevent bacterial complications, the impact of antibiotic resistance of respiratory pathogens (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*) on antibacterial treatment choice, current position of macrolides in the treatment for RTIs and ENT infections, the prescription of aminopenicillins and inhibitor-protected aminopenicillins in specific clinical situations, dosage regimens of amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid in pediatrics, the position of peroral third-generation cephalosporins in the treatment for RTIs, and optimal antibacterial treatment duration in children. Pediatricians often face these issues in routine clinical practice.

Keywords: pediatrics, respiratory tract infections, acute respiratory disorders, antibiotics, antibiotic resistance.

For citation: Andreeva I.V., Stetsyuk O.U., Egorova O.A. Respiratory tract infections in pediatrics: difficult answers to simple questions. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):105–111. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111.

ВВЕДЕНИЕ

Каждый ребенок переносит 3–8 эпизодов инфекции дыхательных путей (ИДП) за год, большинство из них имеют вирусную этиологию [1]. Только 6–8% всех ИДП у детей обусловлены бактериальными возбудителями и требуют назначения антибактериальной терапии (АБТ) [2]. В то же время нельзя оставить без внимания значимость бактериальных ИДП. Например, согласно результатам исследования PAPIRUS (Prospective Assessment of Pneumococcal Infection in Russia), заболеваемость пневмонией в Российской Федерации составляет чуть более 530 случаев

на 100 000 детей до 5 лет [3]. В США ежегодная частота пневмонии составляет 157 случаев на 100 000 детей, наибольшая частота наблюдается у детей до 2 лет (622 случая на 100 000) [4]. Огромное количество публикаций (и российских, и зарубежных) ежегодно посвящается профилактике и лечению ИДП в педиатрии, но интерес врачей к данной проблеме с каждым годом не уменьшается, а лишь увеличивается. Практика ставит перед врачами вопросы, на которые не всегда можно найти однозначные ответы. Некоторым из этих вопросов посвящена данная публикация.

МОЖЕТ ЛИ НАЗНАЧЕНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ (ОРЗ) ПРЕДОТВРАТИТЬ РАЗВИТИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ?

Ответ на данный вопрос присутствует в целом ряде систематических обзоров, метаанализов, ретроспективных и проспективных исследований, которые продемонстрировали, что профилактическое назначение антибиотиков при ОРЗ не предотвращает развитие бактериальных осложнений. Так, в Кохрейновском метаанализе (2013) был установлен положительный эффект от применения антибактериальных препаратов (АБП) при тонзиллите и фарингите, а именно уменьшение длительности симптомов в среднем на 16 ч, но это в основном было обусловлено включением в метаанализ исследований, в которых АБП назначались при тонзиллофарингите, вызванном *Streptococcus pyogenes* [5]. Авторы отмечают, что польза от назначения АБП при тонзиллите и фарингите весьма скромная [5].

Что касается острого среднего отита (ОСО), то очень наглядными являются результаты ретроспективного когортного исследования, проведенного в Великобритании в 1990–2006 гг. [6]. В ходе данного исследования была проанализирована база данных General Practice Research Database с общим числом детей 2 622 348 (854 ребенка с мастоидитом, из них только у 1/3 была клиника ОСО). Как оказалось, при ОСО отмечается положительный эффект от назначения АБП, однако количество пациентов с ОСО, которых надо пролечить для предотвращения 1 случая мастоидита (number needed to treat, NNT), составляет 4831 [6]. Если бы АБП вообще не назначались при ОСО, то дополнительно возникло бы 255 случаев мастоидита, но при этом в Великобритании в год стало бы на 738 775 назначений АБП меньше [6].

В ходе еще одного ретроспективного когортного исследования, проведенного в Великобритании, были проанализированы сведения о 3,36 млн эпизодов ИДП у детей и взрослых, также полученные из базы данных General Practice Research Database [7]. Как оказалось, после инъекций верхних дыхательных путей, тонзиллита, фарингита и ОСО серьезные осложнения возникают редко, но незначительная польза от назначения АБП присутствует, при этом показатель NNT составляет >4000 [7]. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что профилактическое назначение АБП для снижения риска возникновения серьезных осложнений инфекций верхних дыхательных путей нецелесообразно [7].

Кохрейновский метаанализ результатов 11 рандомизированных контролируемых исследований, в котором проводилось сравнение АБТ с плацебо при лечении пациентов с симптомами острой инфекции верхних дыхательных путей продолжительностью до 7 дней или острого гнойного ринита продолжительностью до 10 дней, не продемонстрировал пользу от назначения АБП при простудных заболеваниях. Кроме того, в группе АБТ по сравнению с группой плацебо была выше частота нежелательных явлений [8].

Еще в одном Кохрейновском метаанализе (2017 г., 17 исследований, 5099 участников) было установлено, что имеются ограниченные данные о клинической пользе применения АБП при остром бронхите (сокращение выраженности и длительности кашля, продолжительности заболевания на 0,64 дня и периода нарушенной повседневной активности на 0,49 дня), однако преимущества от назначения АБТ

необходимо рассматривать в более широком контексте потенциальных нежелательных лекарственных реакций, чрезмерного применения лекарственных средств для лечения состояний, которые пройдут и без лечения, а также роста антибиотикорезистентности (АБР) респираторных патогенов и удорожания стоимости лечения [9].

Более того, результаты нескольких исследований продемонстрировали, что профилактическое назначение АБП при ОРЗ повышает риск бактериальной инфекции [10–13]. Респираторный тракт здорового человека содержит более 140 различных геномов микроорганизмов, бронхиальное дерево содержит в среднем 2000 бактериальных геномов на 1 см² поверхности, а возникающий дисбиоз респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кожи на фоне АБТ способствует клиническому развитию патогенной бактериальной инфекции, а также аллергической предрасположенности [10, 13].

ВЛИЯЕТ ЛИ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ РЕСПИРАТОРНЫХ ПАТОГЕНОВ НА ВЫБОР ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИДП В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ?

Несомненно, клиницисту необходимо иметь четкие представления о резистентности наиболее частых бактериальных возбудителей ИДП, а именно *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes* и *Haemophilus influenzae*. Наиболее информативным источником данных по АБР различных бактериальных патогенов в РФ является online «Карта антибиотикорезистентности России» — AMRmap (доступна по ссылке www.map.antibiotic.ru), которая разработана совместно НИИ антимикробной химиотерапии и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии [14]. Далее будет представлена информация по АБР респираторных патогенов в РФ за период с 2013 по 2018 г. по данным анализа AMRmap, а также по другим публикациям по данной проблематике за указанный период времени.

С 2013 по 2018 г. в НИИ антимикробной химиотерапии был собран и протестирован 561 штамм *S. pyogenes*, выделенный при ИДП и инфекциях ЛОР-органов у пациентов в возрасте от 0 до 18 лет (рис. 1). Все изоляты β-гемолитического стрептококка серогруппы А (БГСА) сохраняли универсальную чувствительность ко всем β-лактамам антибиотикам, а также к ванкомицину и линезолиду. Наибольший уровень устойчивости отмечен к препаратам тетрациклинового ряда (около 14% нечувствительных штаммов) и к макролидам (около 12% штаммов, нечувствительных к эритромицину).

По данным AMRmap, за указанный период среди протестированных 242 изолятов *H. influenzae* резистентными к ампицилину были 12,8% штаммов. В то же время, по результатам международного исследования SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в котором были изучены 279 штаммов гемофильной палочки, выделенных в РФ в 2014–2016 гг., нечувствительными к амоксициллину оказались 19% изолятов, при этом продукция β-лактамаз была обнаружена у 15,4% штаммов [15]. Амоксициллин/клавуланат сохранял активность против более чем 97,5% изолятов *H. influenzae*.

AMRmap также позволяет изучать динамику АБР различных возбудителей. При анализе чувствительности к АБП пневмококков, выделенных в педиатрической популяции пациентов в 2013–2018 гг., отмечены существенные из-

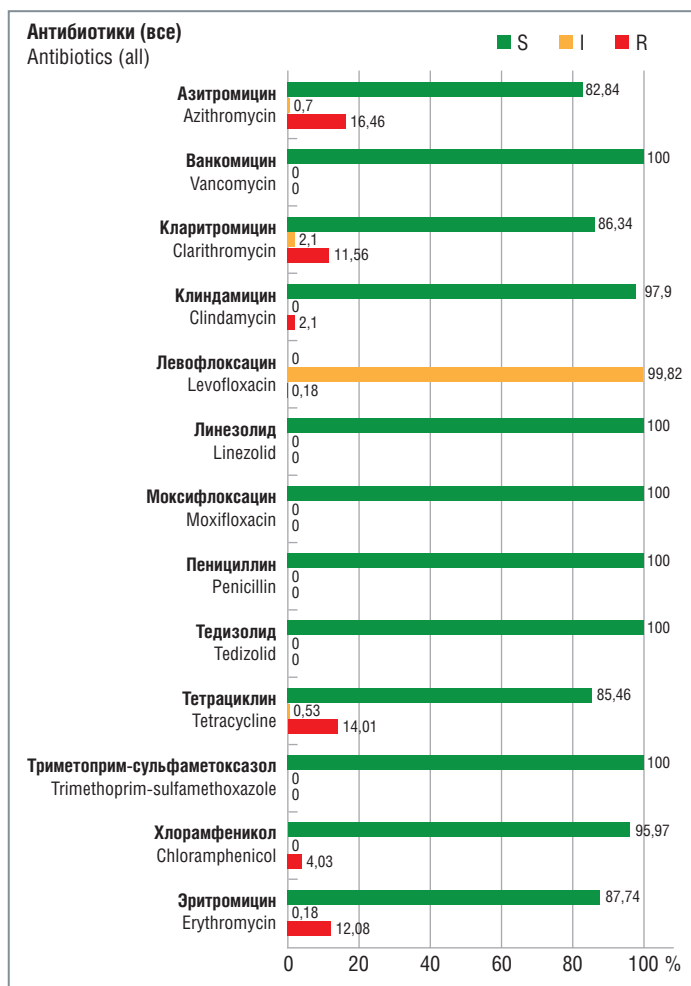


Рис. 1. Чувствительность к антибиотикам *S. pyogenes* (n=561), выделенных при ИДП и инфекциях ЛОР-органов у пациентов от 0 до 18 лет в РФ в 2013–2018 гг.

Fig. 1. Antibiotic susceptibility of *S. pyogenes* (n=561) isolated from patients aged 0–18 years with RTIs and ENT infections in Russian Federation in 2013–2018

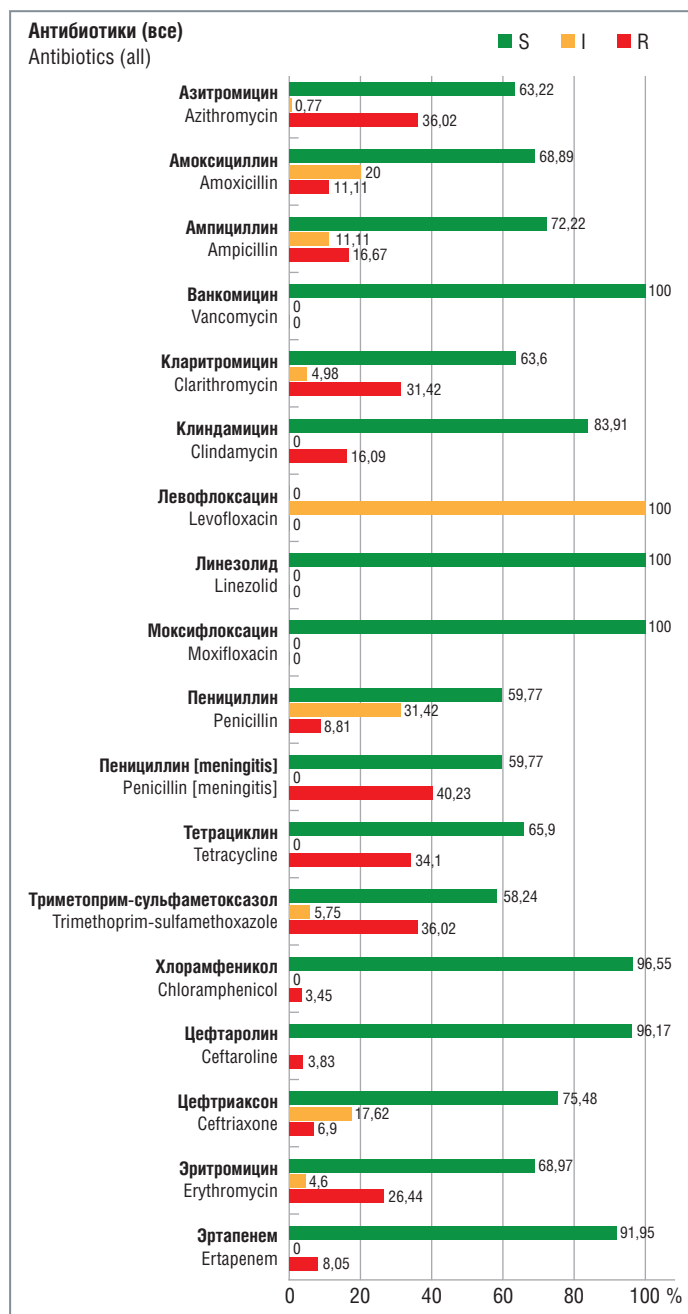


Рис. 2. Чувствительность к антибиотикам *S. pneumoniae* (n=261), выделенных при ИДП и инфекциях ЛОР-органов у пациентов от 0 до 18 лет в РФ в 2013–2018 гг.

Fig. 2. Antibiotic susceptibility of *S. pneumoniae* (n=261) isolated from patients aged 0–18 years with RTIs and ENT infections in Russian Federation in 2013–2018

менения в АБР по сравнению с более ранними периодами времени.

Так, заметно выросли показатели устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину: в среднем по России частота умеренно резистентных штаммов составляет более 30%, а резистентных — почти 9%. Распространение пенициллинорезистентных пневмококков сопровождается увеличением числа изолятов, нечувствительных к парентеральным цефалоспорином III поколения (цефтриаксону), — 17,6% умеренно резистентных и 6,9% резистентных изолятов. Частота резистентности к макролидам по РФ превысила 30% (рис. 2).

Нужно ли исключить макролиды из использования в педиатрической практике в связи с распространением макролидорезистентных штаммов пневмококка?

Несомненно, нельзя игнорировать появившиеся в последние 5 лет тревожные тенденции, в частности рост резистентности пневмококков к макролидам (около 30% в педиатрической популяции пациентов). В связи

с этим макролиды потеряли позиции стартовых препаратов при эмпирической терапии ИДП и инфекций ЛОР-органов у детей.

Макролиды не рассматриваются в Европейских рекомендациях по риносинуситу 2012 г. (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) и Руководстве по ведению взрослых и детей с острым бактериальным риносинуситом 2012 г., разработанных Американским обществом по инфекционным болезням (The Infectious Diseases Society of America, IDSA), как препараты для эмпирической АБТ риносинусита, что ранее уже обсуждалось в российских публикациях [16, 17].

Тем не менее нельзя полностью исключить целый класс АБП из клинического использования. В Испании уровень нечувствительности *S. pneumoniae* составляет 25–30%, однако макролиды (азитромицин или кларитромицин) присутствуют в практических рекомендациях по терапии бактериального синусита при аллергии на β-лактамы [18]. В Канаде аналогичная ситуация: при уровне нечувствительности к макролидам, равном 19–23%, азитромицин и кларитромицин остаются в рекомендациях по терапии риносинусита при непереносимости β-лактамовых антибиотиков [19].

В Италии уровень резистентности *S. pyogenes* к макролидам составлял в 2000 г. 38,6%, в 2012–2013 гг. — 7,4%, *S. pneumoniae* — 25%, при этом макролиды используются при БГСА-тонзиллофарингите и ОСО в качестве альтернативных препаратов при аллергии на β-лактамы (кларитромицин или азитромицин). А что касается внебольничной пневмонии, то у детей 1–3 мес. и 5–18 лет кларитромицин и азитромицин рассматриваются как препараты выбора наряду с аминопенициллинами [20].

Примером аналогичного подхода к использованию макролидов являются российские клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов «Острый синусит», где указано, что макролиды (азитромицин, кларитромицин, джозамицин) следует применять при остром синусите у детей в случае аллергии на β-лактамы [21]. Конечно же, о макролидах следует помнить и в случаях, когда ИДП (в первую очередь внебольничная пневмония) вызваны атипичными патогенами (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*).

Что лучше назначить — АМОКСИЦИЛЛИН ИЛИ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТ?

При ответе на этот вопрос нужно принимать во внимание как частоту нечувствительности *H. influenzae* к ампициллину (12,8%, а по данным исследования SOAR — 19% изолятов, большинство из них продуцировали β-лактамазы), так и индивидуальные факторы риска наличия резистентной флоры у педиатрических пациентов [22]:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 мес.;
- госпитализация в течение предшествующих 3 мес.;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- посещение детских дошкольных учреждений;
- контакт с детьми, посещающими детские дошкольные учреждения;
- иммуносупрессивные заболевания/состояния;
- хронические заболевания органов дыхания (бронхиальная астма);
- сахарный диабет;
- недавние путешествия.

При лечении респираторных инфекций у пациентов с перечисленными факторами риска незащищенные пенициллины могут оказаться неэффективными, поэтому выбор стартовой терапии решается в пользу назначения препарата с более широким микробиологическим спектром и терапевтическими возможностями — амоксициллина/клавуланата [22].

В целом в РФ в настоящее время амоксициллин в качестве стартовой терапии остается приоритетным в слу-

чаях нетяжелого течения инфекции, когда отсутствуют факторы риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями. При наличии факторов риска инфекции, вызванной антибиотикорезистентными возбудителями, а также при неэффективности стартовой АБТ следует рассмотреть назначение амоксициллина/клавуланата [22].

Нужны ли в России высокие дозы АМОКСИЦИЛЛИНА ИЛИ АМОКСИЦИЛЛИНА/КЛАВУЛАНАТА?

На этот вопрос в настоящий момент нет однозначного ответа. С одной стороны, рост АБР и распространение умеренно резистентных (>30%) и резистентных (9%) к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* заставляет задуматься о целесообразности назначения амоксициллина или амоксициллина/клавуланата в высоких дозах (90 мг/кг/сут по амоксициллину). С другой стороны, исследований, в которых бы проводилось прямое сопоставление эффективности и безопасности стандартных и высоких доз амоксициллина/клавуланата, почти нет.

В рандомизированном контролируемом исследовании сравнивались стандартные (45 мг/кг/сут) и высокие (90 мг/кг/сут) дозы амоксициллина в течение 3 дней у 876 детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с внебольничной пневмонией: частота неэффективности терапии составила 5,9% и 7,9% соответственно [23]. Авторы исследования заключают, что клинические исходы у детей с нетяжелой пневмонией не различаются при применении стандартной и высокой дозы амоксициллина [23].

В 2018 г. было опубликовано двойное слепое рандомизированное исследование, проведенное в США в период с ноября 2014 г. по февраль 2017 г. с участием 315 амбулаторных взрослых пациентов с острым синуситом, в котором сравнивались стандартная и высокая дозы амоксициллина/клавуланата [24]. В связи с тем, что на половине исследования стала недоступной оригинальная высокодозная форма амоксициллина/клавуланата (2000/125 мг), во 2-м периоде исследования стали использовать обычный амоксициллин в дозе 1750 мг в сочетании с 250 мг клавулановой кислоты. Как оказалось, у взрослых пациентов с острым бактериальным синуситом не отмечено различий в улучшении к 3-му дню и излечении к 10-му дню между 1-м и 2-м периодами лечения (табл. 1). Отмечалось лишь несколько более быстрое улучшение при применении высоких доз амоксициллина во 2-м периоде лечения, однако это не повлияло на исходы терапии. При этом частота нежелательных явлений (прежде всего, со стороны ЖКТ) была выше в группе высоких доз, хотя различия не достигли статистической значимости. Частота же тяжелой диареи составила 15,8% во 2-м периоде исследования в группе использования высоких доз амоксициллина/клавуланата и 4,8% в группе использования стандартной дозы (p=0,048).

При анализе прогнозируемой эффективности АБП в отношении пневмококка и гемофильной палочки на основании фармакокинетических и фармакодинамических параметров были установлены незначительные различия между стандартной и высокодозной терапией амоксициллином/клавуланатом, но в то же время выявлено явное преимущество амоксициллина/клавуланата перед амоксициллином в отношении *H. influenzae* (табл. 2) [15].

Таблица 1. Сравнение стандартных и высоких доз амоксициллина/клавуланата у взрослых пациентов с острым синуситом [24]**Table 1.** Comparison of standard and high doses of amoxicillin/clavulanate in adult patients with acute sinusitis [24]

Антибиотик Antibiotic	Период 1* / Period 1*			Период 2** / Period 2**		
	Улучшение к 3-му дню, % Improvement by day 3, %	Излечение к 10-му дню, % Recovery by day 10, %	НЯ, % ARs, %	Улучшение к 3-му дню, % Improvement by day 3, %	Излечение к 10-му дню, % Recovery by day 10, %	НЯ, % ARs, %
Амоксициллин/клавуланат 875/125 мг × 2 р./сут Amoxicillin/clavulanate 875/125 mg b.i.d.	37,9	80,8	16,6	34,4	70	12
Высокодозный амоксициллин/клавуланат 2000/125 мг × 2 р./сут High-dose amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg b.i.d.	38,8	79,7	28,3	52,4	76,9	17,3
p	0,15	0,87	0,08	0,04	0,43	0,45

Примечание. * Период 1: высокодозный амоксициллин/клавуланат 2000/125 (замедленное высвобождение) × 2 р./сут; ** Период 2: 1750 мг обычного амоксициллина + 250 мг клавулановой кислоты × 2 р./сут; НЯ – нежелательные явления.

Note. * Period 1: high-dose amoxicillin/clavulanate 2000/125 (slow-release) b.i.d.; ** Period 2: standard-dose amoxicillin/clavulanate 1750/250 b.i.d.; ARs – adverse reactions.

Таблица 2. Прогнозируемая эффективность антибиотиков в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae* на основании фармакокинетических и фармакодинамических параметров [15]**Table 2.** Predictable efficacy of antibiotics against *S. pneumoniae* and *H. influenzae* based on pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters [15]

Антибиотик Antibiotic	Прогнозируемая чувствительность, % / Predictable susceptibility, %	
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>
Амоксициллин / Amoxicillin	92,8 (95,0)*	81,0 (84,2)†
Амоксициллин/клавуланат / Amoxicillin/clavulanate	95,0 (97,1)*	97,5 (100)*
Цефуроксим / Cefuroxime	85,0†	76,0^
Цефтриаксон / Ceftriaxone	94,6*	100,0*
Левифлоксацин / Levofloxacin	100,0*	99,6*
Азитромицин / Azithromycin	54,5^	2,2^
Кларитромицин / Clarithromycin	68,8^	0,0^

Примечание. В скобках указана активность высокодозной формы (90 мг/кг/сут амоксициллина). Чувствительность: * >90%; † 75–90%; ^ <75%.

Note. The activity of high-dosage amoxicillin is provided in the brackets (90 mg/kg daily by amoxicillin). Susceptibility: * >90%; † 75–90%; ^ <75%.

ЭФФЕКТИВНЫ ЛИ ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III ПОКОЛЕНИЯ (В ЧАСТНОСТИ, ЦЕФИКСИМ) В КАЧЕСТВЕ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЭМПИРИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИДП У ДЕТЕЙ?

Когда речь идет о пероральных цефалоспориновых III поколения (цефиксиме, цефтибутене), то в первую очередь нужно помнить, что эти препараты не эквивалентны по активности в отношении основного респираторного патогена *S. pneumoniae* и по эффективности при бактериальных ИДП парентеральным цефалоспоринов III поколения (цефтриаксону и цефотаксиму).

В международном исследовании Alexander Project, в котором приняли участие 26 стран и было протестировано 8882 штамма пневмококка, резистентность пневмококка к цефиксиму составила 30,8% [25]. В соответствии с позицией ВОЗ цефиксим относится к группе watch (бдительность, наблюдение), т. е. к антибиотикам, которые рекомендуются в качестве препаратов для терапии только небольшого перечня инфекций. Цефиксим не рекомендо-

ван ВОЗ для лечения респираторных инфекций у детей, а единственным показанием к его применению в «Примерном перечне основных лекарственных средств» указаны острая инвазивная бактериальная диарея и дизентерия (препарат 2-го ряда) [26]. Тем не менее при тестировании педиатров [27] на вопрос: «Какие β-лактамы сохраняют активность в отношении пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae*?» — более 30% врачей указали цефиксим и около 15% — цефтибутен, что совершенно не соответствует действительности. Применение цефиксима как препарата этиотропной терапии возможно только в случаях установленной (по данным бактериологического исследования) роли *H. influenzae* в качестве единственного этиологического агента ИДП при непереносимости или предшествующей неэффективности препаратов выбора (1-го ряда). Применение же пероральных цефалоспоринов III поколения в качестве препаратов стартовой эмпирической терапии респираторных инфекций абсолютно нецелесообразно.

Какова оптимальная длительность антибактериальной терапии ИДП у детей?

Существуют заболевания, при которых четко оговорена продолжительность АБТ. Так, при стрептококковом тонзиллофарингите длительность применения составляет 10 дней для всех АБП, кроме азитромицина и бензатина бензилпенициллина [1, 28, 29]. При других ИДП и инфекциях ЛОР-органов продолжительность АБТ устанавливается на основании клинической и параклинической динамики. Уже более 10 лет отмечается общая тенденция к сокращению длительности АБТ очень многих нозологических форм инфекционных заболеваний, в т. ч. бактериальных ИДП.

На сегодняшний момент существуют публикации, демонстрирующие эквивалентную эффективность стандартных и коротких курсов АБТ даже такого серьезного заболевания у детей, как внебольничная пневмония.

Так, согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования с участием 2188 детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с нетяжелым течением внебольничной пневмонии применение амоксициллина в течение 3 дней было сопоставимым по клинической эффективности с его 5-дневным курсом (89,5% и 89,9% соответственно), а приверженность родителей назначенной АБТ составила 94% и 85% соответственно [30].

В опубликованном в 2011 г. обзоре приведены результаты 4 исследований, выполненных в развивающихся странах с участием детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с диагностированной в соответствии с критериями ВОЗ нетяжелой внебольничной пневмонией. Как оказалось, не было выявлено статистически достоверных различий между 3-дневным и 5-дневным курсами АБТ по клинической неэффективности или частоте возникновения рецидивов [31].

В Кохрейновском систематическом обзоре было показано, что у детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с нетяжелой пневмонией 3-дневный курс АБТ не уступает по эффективности более длительному курсу лечения [32].

Эксперты Российского респираторного общества, Американского общества по инфекционным болезням (Infectious Diseases Society of America, IDSA) и Американского торакального общества (American Thoracic Society, ATS) полагают, что продолжительность АБТ при внебольничной пневмонии должна составлять не менее 5 дней [33].

Вряд ли большинство педиатров решатся лечить ребенка с нетяжелой внебольничной пневмонией 5 дней. Тем не менее, учитывая возрастающую проблему распространения АБР, нужно помнить о том, что чрезмерно длительное назначение антибиотиков также является фактором риска формирования АБР у патогенов. Как правило, при нормализации температуры тела и положительной клинической и параклинической динамике (результаты инструментальных исследований, лабораторных методов диагностики) на 2–3 сут терапии будет достаточно продолжить АБТ еще в течение 3–4 сут, при этом общая продолжительность назначения АБП составит в среднем 6–8 сут.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной публикации мы попытались аргументированно ответить на частые и весьма непростые вопросы, возникающие у клиницистов. Хочется надеяться, что эта статья поможет педиатрам грамотно и обоснованно выбирать тактику АБТ при бактериальных ИДП.

Литература

1. Баранов А.А., Страчунский Л.С. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. (Практические рекомендации). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007;3:200–210.
2. Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med.* 2013;11(2):165–172. DOI: 10.1370/afm.1449.
3. Козлов П.С., Кречикова О.И., Муравьев А.А. и др. Результаты исследования распространенности в России внебольничной пневмонии и острого среднего отита у детей в возрасте до 5 лет (PAPIRUS). Роль *S. pneumoniae* и *H. influenzae* в этиологии данных заболеваний. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(4):246–260.
4. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835–845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870.
5. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.
6. Thompson P.L., Gilbert R.E., Long P.F. et al. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom general practice research database. *Pediatrics.* 2009;123(2):424–430. DOI: 10.1542/peds.2007–3349.
7. Petersen I., Johnson A.M., Islam A. et al. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2007;335(7627):982. DOI: 10.1136/bmj.39345.405243.
8. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD000247. DOI: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.
9. Smith S.M., Fahey T., Smucny J. et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.
10. Marsland B.J., Gollwitzer E.S. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(12):827–835. DOI: 10.1038/nri3769.
11. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol.* 2019;20(10):1279–1290. DOI: 10.1038/s41590–019–0451–9.
12. Huffnagle G.B., Dickson R.P. The bacterial microbiota in inflammatory lung diseases. *Clin Immunol.* 2015;159(2):177–182. DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.022.
13. Sha Q., Truong-Tran A.Q., Plitt J.R. et al. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(3):358–364. DOI: 10.1165/rcmb.2003–0388OC.
14. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84–90.
15. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_5):v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065.
16. Свистушкин В.М., Гринев И.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Рекомендации по ведению взрослых пациентов с острым риносинуситом: достижим ли консенсус? *Лечащий врач.* 2012;11:90–96.
17. Свистушкин В.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Обзор современных рекомендаций по тактике ведения пациентов с острым бактериальным риносинуситом в педиатрической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(3):176–190.
18. Martinez Campos L., Albañil Ballesteros R., de la Flor Bru J. et al. Consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of sinusitis. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(5):330.e1–330.e12. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.04.027.
19. Kaplan A. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. *Can Fam Physician.* 2014;60(3):227–234.
20. Chiappini E., Mazzantini R., Bruzzese E. et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(3):231–236. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.11.011.
21. Клинические рекомендации. Острый синусит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016 г.
22. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018;3:10–14.
23. Hazir T., Qazi S.A., Bin Nisar Y. et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2–59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child.* 2007;92(4):291–297. DOI: 10.1136/adc.2005.092494.
24. Matho A., Mulqueen M., Tanino M. et al. High-dose versus standard-dose amoxicillin/clavulanate for clinically-diagnosed acute bacterial sinusitis: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196734. DOI: 10.1371/journal.pone.0196734.
25. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(2):229–246. DOI: 10.1093/jac/dkg321.
26. WHO Model List of Essential Medicines for Children. March 2017, amended August 2017. (Electronic resource). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1>. Access date: 06.03.2020.
27. Дронов И.А., Мещеряков В.В., Елкина Т.Н. и др. Результаты тестирования педиатров по вопросам антибактериальной терапии при инфекциях дыхательных путей. *Вопросы практической педиатрии.* 2018;13(2):44–48.

28. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279–1282. DOI: 10.1093/cid/cis847.

29. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016.

30. Agarwal G., Awasthi S., Kabra S.K. et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328(7443):791. DOI: 10.1136/bmj.38049.490255.DE.

31. Sutijono D., Hom J., Zehtabchi S. Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries. *Eur J Emerg Med.* 2011;18(5):244–250. DOI: 10.1097/MEJ.0b013e328344fd90.

32. Haider B.A., Saeed M.A., Bhutta Z.A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005976. DOI: 10.1002/14651858.CD005976.pub2.

33. Российское респираторное общество; Межрегиональное педиатрическое респираторное общество; Федерация педиатров стран СНГ; Московское общество детских врачей. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. М.: Оригинал-макет; 2015.

References

1. Baranov A.A., Strachunsky L.S. The use of antibiotics in children in outpatient practice. (Practical recommendations). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2007;3:200–210 (in Russ.).

2. Meropol S.B., Localio A.R., Metlay J.P. Risks and benefits associated with antibiotic use for acute respiratory infections: a cohort study. *Ann Fam Med.* 2013;11(2):165–172. DOI: 10.1370/afm.1449.

3. Kozlov R.S., Krechikova O.I., Muravyov A.A. et al. Results of a study of the prevalence of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children under 5 years of age (PAPIRUS) in Russia. The role of S. pneumoniae and H. influenza in the etiology of these diseases. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2013;15(4):246–260 (in Russ.).

4. Jain S., Williams D.J., Arnold S.R. et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372(9):835–845. DOI: 10.1056/NEJMoa1405870.

5. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.

6. Thompson P.L., Gilbert R.E., Long P.F. et al. Effect of antibiotics for otitis media on mastoiditis in children: a retrospective cohort study using the United Kingdom general practice research database. *Pediatrics.* 2009;123(2):424–430. DOI: 10.1542/peds.2007–3349.

7. Petersen I., Johnson A.M., Islam A. et al. Protective effect of antibiotics against serious complications of common respiratory tract infections: retrospective cohort study with the UK General Practice Research Database. *BMJ.* 2007;335(7627):982. DOI: 10.1136/bmj.39345.405243.

8. Kenealy T., Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(6):CD000247. DOI: 10.1002/14651858.CD000247.pub3.

9. Smith S.M., Fahey T., Smucny J. et al. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub4.

10. Marsland B.J., Gollwitzer E.S. Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(12):827–835. DOI: 10.1038/nri3769.

11. Wypych T.P., Wickramasinghe L.C., Marsland B.J. The influence of the microbiome on respiratory health. *Nat Immunol.* 2019;20(10):1279–1290. DOI: 10.1038/s41590–019–0451–9.

12. Huffnagle G.B., Dickson R.P. The bacterial microbiota in inflammatory lung diseases. *Clin Immunol.* 2015;159(2):177–182. DOI: 10.1016/j.clim.2015.05.022.

13. Sha Q., Truong-Tran A.Q., Plitt J.R. et al. Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(3):358–364. DOI: 10.1165/rcmb.2003–0388OC.

14. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A. et al. AMRmap: Internet platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017;19(2):84–90 (in Russ.).

15. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_5):v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065.

16. Svistushkin V.M., Grinev I.A., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Guidelines for the management of adult patients with acute rhinosinusitis: is consensus achievable? *Lechashchii vrach.* 2012;11:90–96 (in Russ.).

17. Svistushkin V.M., Andreeva I.V., Stetsyuk O.U. A review of current recommendations on the management of patients with acute bacterial rhinosinusitis in pediatric practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012;14(3):176–190 (in Russ.).

18. Martinez Campos L., Albañil Ballesteros R., de la Flor Bru J. et al. Consensus document on the aetiology, diagnosis and treatment of sinusitis. *An Pediatr (Barc).* 2013;79(5):330.e1–330.e12. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.04.027.

19. Kaplan A. Canadian guidelines for acute bacterial rhinosinusitis: clinical summary. *Can Fam Physician.* 2014;60(3):227–234.

20. Chiappini E., Mazzantini R., Bruzzese E. et al. Rational use of antibiotics for the management of children's respiratory tract infections in the ambulatory setting: an evidence-based consensus by the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(3):231–236. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.11.011.

21. Clinical recommendations. Acute sinusitis. Ministry of Health of the Russian Federation. National Medical Association of Otolaryngologists. 2016 (in Russ.).

22. Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Preserving antibiotics for future generations". *Pediatriya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum).* 2018;3:10–14 (in Russ.).

23. Hazir T., Qazi S.A., Bin Nisar Y. et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2–59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child.* 2007;92(4):291–297. DOI: 10.1136/adc.2005.092494.

24. Matho A., Mulqueen M., Tanino M. et al. High-dose versus standard-dose amoxicillin/clavulanate for clinically-diagnosed acute bacterial sinusitis: A randomized clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196734. DOI: 10.1371/journal.pone.0196734.

25. Jacobs M.R., Felmingham D., Appelbaum P.C. et al. Alexander Project Group. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(2):229–246. DOI: 10.1093/jac/dkg321.

26. WHO Model List of Essential Medicines for Children. March 2017, amended August 2017. (Electronic resource). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1>. Access date: 06.03.2020.

27. Dronov I.A., Meshcheryakov V.V., Elkina T.N. et al. Testing results for pediatricians on antibacterial therapy for respiratory tract infections. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2018;13(2):44–48 (in Russ.).

28. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279–1282. DOI: 10.1093/cid/cis847.

29. Clinical recommendations. Acute tonsillopharyngitis. Ministry of Health of the Russian Federation. National Medical Association of Otolaryngologists. 2016 (in Russ.).

30. Agarwal G., Awasthi S., Kabra S.K. et al. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328(7443):791. DOI: 10.1136/bmj.38049.490255.DE.

31. Sutijono D., Hom J., Zehtabchi S. Efficacy of 3-day versus 5-day antibiotic therapy for clinically diagnosed nonsevere pneumonia in children from developing countries. *Eur J Emerg Med.* 2011;18(5):244–250. DOI: 10.1097/MEJ.0b013e328344fd90.

32. Haider B.A., Saeed M.A., Bhutta Z.A. Short-course versus long-course antibiotic therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005976. DOI: 10.1002/14651858.CD005976.pub2.

33. Russian respiratory society; Interregional Pediatric Respiratory Society; Federation of Pediatricians of the CIS countries; Moscow Society of Pediatric Doctors. Community-acquired pneumonia in children. Clinical recommendations. М.: Original-maket; 2015 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Андреева Ирина Вениаминовна — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии, ORCID iD 0000-0001-7916-1488;

Стецюк Ольга Ульяновна — к.м.н., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии, ORCID iD 0000-0002-7316-9187;

Егорова Ольга Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, ORCID iD 0000-0002-6316-6046. ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28.

Контактная информация: Андреева Ирина Вениаминовна, e-mail: irina.andreeva@antibiotic.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 19.04.2020.

About the authors:

Irina V. Andreeva — MD, PhD, Associate Professor, Senior Research Fellow of the Institute of Antimicrobial Chemotherapy, ORCID iD 0000-0001-7916-1488;

Olga U. Stetsyuk — MD, PhD, Senior Research Fellow of the Institute of Antimicrobial Chemotherapy, ORCID iD 0000-0002-7316-9187;

Olga A. Egorova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of ENT Diseases, ORCID iD 0000-0002-6316-6046. Smolensk State Medical University. 28, Krupskaya str., Smolensk, 214019, Russian Federation.

Contact information: Irina V. Andreeva, e-mail: irina.andreeva@antibiotic.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 19.04.2020.

Значение экспресс-диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей с налетами в зеве

С.А. Царькова¹, А.С. Соколова², В.П. Вавилова³

¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²МАУ «ДГКБ № 11», Екатеринбург, Россия

³ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить качество ведения детей с острым тонзиллофарингитом (ОТФ) в соответствии с клиническими рекомендациями и значение экспресс-теста для диагностики стрептококковой этиологии заболевания.

Материал и методы: проведено проспективное неинтервенционное исследование соответствия тактики ведения детей с налетами в зеве клиническим рекомендациям. Врачам-педиатрам была предоставлена возможность проводить экспресс-диагностику стрептококкового ОТФ при помощи Стрептатеста. В исследование включили детей старше 1 года, родители которых обратились за медицинской помощью к участковому педиатру, в кабинет неотложной помощи, а также тех детей, которые были госпитализированы в стационар. У всех наблюдались налеты в зеве. Критерием включения в исследование была возможность динамического наблюдения за состоянием ребенка до завершения лечения.

Результаты исследования: проведено первичное обследование 215 детей с помощью экспресс-теста. Всем пациентам поставлен диагноз «ОТФ средней степени тяжести». С учетом алгоритма ведения детей с налетами в зеве (изложен в Федеральных клинических рекомендациях Союза педиатров России) все дети, включенные в исследование, были разделены на 2 группы по возрасту: $2,3 \pm 0,7$ года ($n=45$, 20,9%) и $8,5 \pm 4,1$ года ($n=170$, 79,1%). У 31 (14,4%) ребенка из 215 детей с ОТФ выявили стрептококковую этиологию заболевания. У детей младше 3 лет в 8,9% случаев ОТФ был вызван β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Патогномичные клинические признаки ОТФ, вызванного БГСА, не отмечены. Использование Стрептатеста на ранних этапах этиологической диагностики ОТФ привело к сокращению нерационального назначения антибактериального препарата на 74%. Предотвращенный экономический ущерб при этом составил 55 791 руб., т. е. в среднем 410 руб. для каждой семьи при лечении одного эпизода ОТФ.

Заключение: использование Стрептатеста позволило сократить нерациональное назначение антибактериальных препаратов при ОТФ у детей и тем самым уменьшить экономические затраты.

Ключевые слова: острый тонзиллофарингит, β -гемолитический стрептококк группы А, антибактериальный препарат, антибактериальная терапия, резистентность, Стрептатест, экспресс-тест, иммуноанализ.

Для цитирования: Царькова С.А., Соколова А.С., Вавилова В.П. Значение экспресс-диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей с налетами в зеве. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):112–118. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-112-118.

The importance of rapid strep test for acute tonsillopharyngitis in children with pharyngeal deposits

S.A. Tsar'kova¹, A.S. Sokolova², V.P. Vavilova³

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

²Children's City Clinical Hospital No. 11, Yekaterinburg, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the management of children with acute tonsillopharyngitis according to practice guidelines and the importance of rapid strep test.

Patients and Methods: prospective non-interventional study was performed to analyze whether management strategy for children with pharyngeal deposits matches practice guidelines. Pediatricians were provided an opportunity to perform rapid strep test in children with pharyngeal deposits using Streptatest. Children older than 1 year who visited pediatrician or emergency unit or were admitted to hospital for pharyngeal deposits were enrolled in the study. Inclusion criteria was the possibility to follow-up a child till completing case of disease.

Results: initial examination using rapid strep test was performed in 215 children. All children were diagnosed with moderate acute tonsillopharyngitis. The children were subdivided in two groups by age according to the management algorithm for children with pharyngeal deposits addressed in Federal practice guidelines of the Union of Pediatricians of Russia, i.e., 2.3 ± 0.7 years ($n=45$, 20.9%) and 8.5 ± 4.1 years ($n=170$, 79.1%). Streptococcal etiology was verified in 31 of 215 children (14.4%). In 8.9% of children under 3 years of age, acute tonsillopharyngitis was caused by group A β -hemolytic streptococcus (group A strep). No pathognomonic signs of acute tonsillopharyngitis caused by group A strep were revealed. The use of Streptatest at early stages of etiological diagnostics reduced unreasonable prescription of antibiotics by 74%. Prevented economic damage associated with rapid strep test use to diagnose acute tonsillopharyngitis was estimated at 55,791 RUB. As a result, the costs of the treatment for one case of acute tonsillopharyngitis were reduced by 410 RUB.

Conclusion: Streptatest reduces the percentage of unreasonable prescription of antibiotics for acute tonsillopharyngitis in children and prevents economic damage.

Keywords: acute tonsillopharyngitis, group A β -hemolytic streptococcus, antibiotic, antibacterial therapy, resistance, Streptatest, rapid strep test, immunoassay.

For citation: Tsar'kova S.A., Sokolova A.S., Vavilova V.P. The importance of rapid strep test for acute tonsillopharyngitis in children with pharyngeal deposits. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):112–118. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-112-118.

ВВЕДЕНИЕ

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) является одной из наиболее частых причин посещений педиатра в амбулаторной практике. Это достаточно распространенное заболевание у детей вызвано различными этиологическими факторами, и частота каждого из них варьирует в зависимости от возраста ребенка, времени года и географического района [1]. Вирусы являются наиболее распространенными этиологическими агентами ОТФ [2–5]. По данным различных авторов, β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА), или *Streptococcus pyogenes*, вызывает до 15–30% случаев ОТФ у детей [1, 2].

Основной задачей врача при обнаружении у ребенка налетов в зеве является проведение дифференциальной диагностики между вирусной этиологией заболевания и БГСА. У детей с ОТФ, вызванным БГСА, обычно возникают боль в горле, лихорадка выше 38 °С, экссудат на миндалинах и болезненность при пальпации шейных лимфатических узлов. Тяжесть заболевания варьирует от легкой степени, которая ограничивается только болью в горле, до классического экссудативного тонзиллита с высокой температурой тела [2, 3]. Однако, по данным многих исследований, выраженная клиническая картина не должна рассматриваться как подтверждение стрептококкового ОТФ, поскольку эффективность данного показателя как диагностического теста достаточно низкая [1, 4–6].

Получившая широкое распространение шкала Мак-Айзека не учитывает случаи ОТФ у детей младше 3 лет. Даже при максимальном количестве баллов по шкале Мак-Айзека БГСА-инфекцию можно подозревать лишь с вероятностью не более 53%, специфичность этого метода диагностики также низкая: чувствительность <91%, специфичность $\leq 9\%$ [1, 7, 8].

Микробиологическое исследование мазка из зева на кровяном агаре остается «золотым стандартом» диагностики стрептококкового ОТФ. Основным недостатком данного метода является продолжительное ожидание результатов (как минимум 1 день), поэтому в последние десятилетия для быстрой идентификации БГСА применяется тест обнаружения антигена непосредственно из мазков, взятых из зева [2, 3, 5, 6].

Точный и быстрый диагноз стрептококкового ОТФ дает возможность раннего назначения адекватной антибактериальной терапии, тем самым предотвращая такие осложнения, как острая ревматическая лихорадка и перитонзиллярный абсцесс, и облегчая симптоматику заболевания. Неправильная же диагностика стрептококкового ОТФ осложняет ведение больного и приводит к негативным последствиям, включая необоснованные назначения антибиотиков [1, 9–11]. Применение антибактериальных препаратов при ОТФ у детей является обязательным только в случае БГСА-инфекции [7]. Вместе с тем в реальной клинической практике применение антимикробных средств при данном заболевании, по оценкам ряда авторов, может достигать 100% [12–15], что способствует росту антибиотикорезистентности.

Использование экспресс-тестов на БГСА при ОТФ в современной клинической практике рассматривается как рутинный метод диагностики и определения показаний к назначению антибактериальной терапии (АБТ). К сожалению, в России эта методика внедряется крайне медленно, и проблема необоснованного назначения системных антибиотиков при нестрептококковых ОТФ остается актуальной [16]. Между тем проведение Стрептатеста у детей с ОТФ регламентировано рядом отечественных и зарубежных согласительных документов, приказами Минздрава России и федеральными клиническими рекомендациями [3, 7, 16–18].

Цель настоящего исследования — оценить качество ведения детей с ОТФ и его соответствия клиническим рекомендациям, а также значение экспресс-теста в диагностике стрептококковой этиологии заболевания.

Соответственно цели исследования нам предстояло решить следующие задачи: установить особенности дебюта клинических симптомов ОТФ у детей в возрастном аспекте и в зависимости от этиологии заболевания; оценить диагностическую значимость шкалы Мак-Айзека для постановки диагноза ОТФ у детей с налетами в зеве; проанализировать тактику ведения детей с ОТФ в зависимости от результатов экспресс-теста на БГСА (Стрептатест); оценить предотвращенный экономический ущерб при назначении антибактериальной терапии ОТФ у детей с учетом результатов Стрептатеста; оценить эффективность эрадикационной антибактериальной терапии на основании результатов Стрептатеста в динамике заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В условиях 6 детских поликлиник, 2 стационаров и кабинетов неотложной помощи в Екатеринбурге в октябре — декабре 2018 г. было проведено проспективное неинтервенционное исследование по анализу соответствия тактики ведения детей с налетами в зеве клиническим рекомендациям. Особенностью работы явилось предоставление врачам-педиатрам возможности проведения экспресс-диагностики стрептококкового ОТФ у детей с налетами в зеве при помощи Стрептатеста. Методом случайной выборки между ЛПУ и структурными подразделениями было распределено 229 экспресс-тестов (Стрептатест) для определения БГСА-этиологии ОТФ.

В исследование включали детей старше 1 года, у которых наблюдались налеты в зеве. Критерием включения в исследование была возможность динамического наблюдения за состоянием ребенка до завершения лечения. Критериями невключения были: возраст до 1 года; невозможность осуществлять динамическое наблюдение до завершения лечения; оценка по шкале Центора в модификации Мак-Айзека до 1 балла включительно; прием антибиотиков на момент первичного осмотра или не более чем за неделю до исследования; применение местных антисептиков или полоскания горла непосредственно перед первичным осмотром.

Исследование включало 3 этапа. *Первый этап*: разработка протокола исследования и информирование заместителей главного врача по лечебной работе соответствующих подразделений о проведении исследования. *Второй этап*: обследование и лечение поступившего на осмотр к педиатру ребенка в соответствии с критериями включения в исследование и клиническими рекомендациями Союза педиатров России [7]. Если назначалась АБТ, то после ее завершения повторно проводился Стрептатест для оценки элиминации БГСА. *Третий этап*: выборка первичного материала, внесение данных в разработанную карту больного ОТФ и анализ полученной информации. Представление на экспертном совете результатов исследования ответственными за проведение исследования в соответствующих ЛПУ. Корректирующие мероприятия.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Microsoft Excel. Средние показатели вычислялись по среднему арифметическому и стандартному отклонению от него. Для проверки равенства средних значений в двух выборках использовали t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе медицинской документации установлено, что 215 детей были первично обследованы с помощью экспресс-теста и всем был поставлен диагноз «ОТФ средней степени тяжести». С учетом алгоритма ведения детей с налетами в зеве, указанного в Федеральных клинических рекомендациях [7] Союза педиатров России, всех детей разделили по возрасту на 2 группы: 2,3±0,7 года (n=45, 20,9%) и 8,5±4,1 года (n=170, 79,1%).

В общей выборке пациентов с налетами в зеве, которым был проведен экспресс-тест, преобладали дети старше 3 лет (79,1%), средний возраст составил 8,5±4,1 года, что соответствует литературным данным [1, 5, 7]. Независимо от возраста все дети поступили в медучреждения по поводу ОТФ не позднее 3 дней от начала болезни (3,0±1,2 и 2,5±1,5 дня соответственно, p>0,05), что свидетельствует об остром начале заболевания. Мальчики и девочки в обеих группах составили равные доли.

Независимо от возраста у детей чаще всего регистрировались фебрильная лихорадка, гипертрофия миндалин II степени, около половины детей жаловались на кашель, реже — боль в ушах (p>0,05 во всех случаях) (рис. 1).

Достоверные клинические различия при ОТФ в возрастном аспекте установлены только по 4 показателям: боль в горле, катаральный синдром, ринит и сухие хрипы (p<0,05 во всех случаях). Боль в горле и сухие хрипы чаще встречались у детей старше 3 лет, а катаральный синдром и ринит были характерны для детей младше 3 лет.

Полученные сведения подтверждают литературные данные о том, что жалобы и клинические симптомы не могут использоваться для подтверждения стрептококкового ОТФ. Так, в нашем исследовании у детей младше 3 лет проявления ОТФ, вероятнее всего, обусловлены респираторными вирусами, однако у ряда детей старшего возраста была возможна вирусная этиология заболевания, т. к. нередкими жалобами в этой группе являлись кашель (41,8%) и сухие хрипы (18,2%).

Закономерно, что в этих условиях в реальной педиатрической практике единственным способом ранней диагностики стрептококкового ОТФ является экспресс-диагностика, в частности применение Стрептатеста. Его специфичность — около 95%, чувствительность — от 87,0 до 96,7% [1].

Результаты экспресс-диагностики стрептококкового ОТФ в нашем исследовании показали, что только 31 (14,4%) ребенок из 215 пациентов с ОТФ имел стрептококковую этиологию заболевания.

Особый интерес представляет информация о результатах экспресс-диагностики в возрастном аспекте. В отличие от указаний Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с ОТФ [7] нами не установлено возрастных различий в частоте встречаемости стрептококкового ОТФ. Несмотря на то, что в нашем исследовании в группе детей старше 3 лет Стрептатест показал положительный результат в 2 раза чаще, чем у детей раннего возраста, различия в сравниваемых группах не достигли уровня статистической значимости (8,9% у детей до 3 лет и 15,9% у детей старше 3 лет, p>0,05). Однако в клинических рекомендациях по ведению детей с ОТФ 2016 г. [7] указано, что у детей младше 3 лет, а также и у детей любого возраста при наличии катаральных симптомов, ринита и конъюнктивита АБТ не назначают, предполагая, что в этой возрастной группе БГСА-инфекция при ОТФ не встречается, что противоречит данным, полученным в нашем исследовании.

Сравнивая клинические симптомы дебюта ОТФ и этиологию болезни, мы не нашли значимых достоверных различий. Среди достоверных клинических параметров, отличающих течение ОТФ, обусловленного БГСА, от течения ОТФ другой этиологии выявлено наличие лишь фебрильной лихорадки у 100% детей с БГСА в сравнении с 67% детей с отрицательным результатом Стрептатеста (p=0,00001). В группе детей с ОТФ нестрептококковой этиологии в 22,3% случаев наблюдалась везикулезная сыпь на слизистой глотки и в 17,4% случаев — наличие хрипов, чего не наблюдалось у детей с ОТФ стрептококковой этиологии. Таким образом, не было выявлено патогномичных клинических признаков ОТФ с БГСА-инфекцией, обусловленных возрастом пациентов или этиологией заболевания.

Хотя рядом исследователей показана неэффективность шкалы Мак-Айзека в дифференциальной диагностике, мы все же оценили ее значимость в постановке диагноза стрептококкового ОТФ. Среднее количество баллов по шкале Мак-Айзека у пациентов с ОТФ, вызванным БГСА, и ОТФ другой этиологии, составило 4,06±0,71 и 3,22±1,36 соответственно (p>0,05). Доля пациентов с оценкой по шкале Мак-Айзека более 4 баллов была статистически значимо выше при БГСА-тонзиллофарингите, чем при ОТФ другой этиологии: 25/31 (80,6%) против 86/184 (46,7%) соответственно, p=0,0001. Использование шкалы свидетельствует о наибольшей частоте суммы баллов более 4 у детей с налетами в зеве, но не позволяет заподозрить БГСА-инфекцию у конкретного пациента.

Основной целью проведения экспресс-диагностики на БГСА у детей при наличии налетов в зеве является решение вопроса о назначении АБТ. В нашем исследовании все педиатры имели возможность проводить Стрептатест и далее осуществляли лечение ОТФ в соответствии с клиническими рекомендациями.

В таблице 1 отражена сравнительная характеристика использованных лекарственных средств у детей с БГСА-тонзиллофарингитом и ОТФ другой этиологии. Представленные данные свидетельствуют о том, что для 26,08% врачей отрицательный тест на БГСА не стал основанием для отказа от АБТ, что противоречит клиническим рекомендациям. Частота назначения амоксициллина в группе с отрицательным результатом Стрептатеста составила 39,5%,

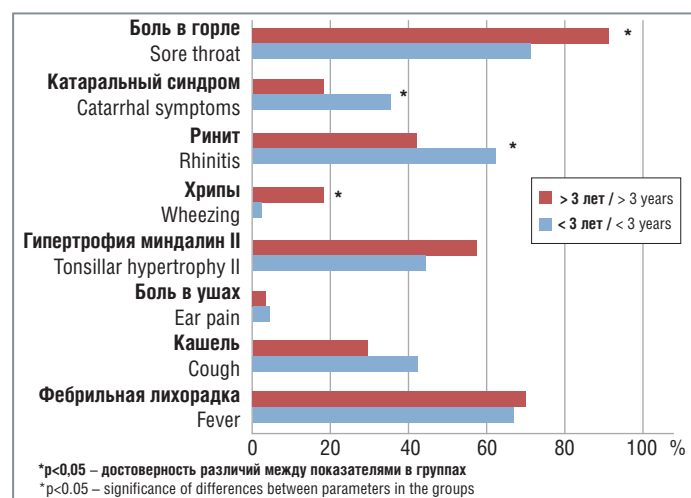


Рис. 1. Жалобы, клинические симптомы в дебюте ОТФ и возраст детей

Fig. 1. Complaints and clinical signs at the early stage of tonsillopharyngitis and children's age

более половины врачей использовали цефалоспорины (54,1%), хотя ни у одного ребенка, по сведениям первичной документации, не было аллергических реакций на амоксициллин. Необоснованным было и применение макролидов (6,3% случаев). У детей с ОТФ и положительным результатом Стрептатеста антибиотик был назначен в 100% случаев. Частота назначения амоксициллина как препарата выбора при стрептококковом ОТФ составила 70,9%, что соответствует клиническим рекомендациям [7]. Однако выбор цефалоспоринов (16,1% случаев) и макролидов (12,9% случаев) был необоснованным.

На фоне терапии амоксициллином (n=12) или амоксициллином/клавуланатом (n=10) длительность лихорадки составила $1,65 \pm 0,51$ и $1,9 \pm 0,57$ дня соответственно, при назначении цефалоспоринов (n=5) или макролидов (n=4) — $2,0 \pm 0,01$ и $3,2 \pm 1,7$ дня соответственно. Таким образом, препараты амоксициллина при стрептококковом ОТФ приводили к снижению температуры тела в 1,9 раза быстрее, чем макролиды, и в 1,2 раза быстрее, чем цефалоспорины, хотя достоверной разницы в показателях не установлено. Частота назначения лекарственных средств, не относящихся к антибиотикам, пациентам с отрицательным результатом Стрептатеста, была почти в 2 раза больше, чем в группе стрептококкового ОТФ (см. табл. 1). Обращает на себя внимание назначение противовирусных препаратов (40,7% случаев) и лекарственных средств от кашля (5,4% случаев) в группе детей с ОТФ нестрептококковой этиологии, что еще раз указывает на возможность вирусной этиологии заболевания в данной выборке пациентов. В обеих группах сравнения антисептики назначались почти в 10% случаев детям младше 3 лет, что является вариантом применения лекарственных препаратов вне зарегистрированных показаний (off-label). Не соответствует клиническим рекомендациям и назначение иммуностимуляторов, которое имело место в 3,2% случаев в группе ОТФ нестрептококковой этиологии.

Важными критериями качества ведения детей со стрептококковым ОТФ в соответствии с приказом Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (п. 3.10.2 «Критерии качества специализированной медицинской помощи при остром тонзиллите») [10] является обследование детей на БГСА с использованием экспресс-теста (Стрептатеста) и назначение АБТ в соответствии с клиническими рекомендациями [7]. Выполнение этих критериев при ведении детей с ОТФ в нашем исследовании представлено в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, отражают показатели по различным ЛПУ, характеризующие достижение критериев качества медицинской помощи при ОТФ у детей. Однако определяющим позитивным результатом в данном исследовании является сокращение нерационального назначения АБТ при ОТФ на 74% благодаря использованию Стрептатеста на ранних этапах этиологической диагностики. Так, по МАУ «ДГКБ № 11» использование Стрептатеста позволило сократить нерациональное назначение антибиотиков на 72,4% (по поликлинике № 5 — на 100%, поликлинике № 3 — на 93,3%, поликлинике № 1 — на 92,8%, поликлинике № 6 — на 65,2%, поликлинике № 2 — на 62,5%, кабинету неотложной помощи — на 77,1%). В МАУ «ДГБ № 8» ни один ребенок с ОТФ не получил АБП необоснованно. В ООО «Первая детская поликлиника» нерациональное назначение антибиотиков сократилось на 90,4%. Вместе с тем 40% врачей указанных ЛПУ сделали ошибки в выборе АБП при стрептококковом ОТФ, что свидетельствует о необходимости непрерывного медицинского образования в амбулаторной клинической практике.

Следует подчеркнуть, что ни один из 136 пациентов, которым АБТ не проводили в связи с отрицательным результатом Стрептатеста, не возвратился к врачу с ухудшением состояния и не потребовал госпитализации. Особо следует обратить внимание на ведение детей с ОТФ в стационарных условиях, где при отрицательном результате экспресс-теста

Таблица 1. Сравнительная характеристика терапии ОТФ

Table 1. Therapy for acute tonsillopharyngitis

Препараты Medications	ОТФ, вызванный БГСА (n=31) Acute TP caused by GABHS (n=31)	ОТФ другой этиологии (n=184) Acute TP caused by other pathogens (n=184)	p
Количество пациентов, которым назначали антибиотики, n (%) / Number of patients prescribed with antibiotics, n (%)			
Любые антибиотики / Any antibiotics	31 (100)	48 (26,1)	0,00001
Антибиотики, содержащие амоксициллин Amoxicillin-containing antibiotics	22 (70,9)	19 (39,5)	0,04
Амоксициллин / Amoxicillin	12 (38,7)	11 (22,9)	>0,05
Амоксициллин + клавуланат Amoxicillin + clavulanic acid	10 (32,3)	8 (16,7)	>0,05
Макролиды / Macrolides	4 (12,9)	3 (6,3)	>0,05
Цефалоспорины / Cephalosporins	5 (16,1)	26 (54,1)	0,05
Количество пациентов, которым назначали другие препараты, n (%) / Number of patients prescribed with other medications, n (%)			
Антисептики / Antiseptics	21 (67,7)	163 (88,5)	0,04
Антисептики назначены детям младше 3 лет Antiseptics prescribed in children less than 3 years	2 (9,5)	13 (8)	>0,05
НПВП / NSAIDs	9 (29)	63 (34,2)	>0,05
Противовирусные препараты / Antivirals	5 (16)	75 (40,7)	>0,05
Противокашлевые препараты / Cough medicines	0	10 (5,4)	0,0001
Иммуностимуляторы / Immunostimulators	0	6 (3,2)	0,0001

Примечание. БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А; НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат; ОТФ – острый тонзиллофарингит.

Note. GABHS – group A β-hemolytic streptococcus; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; TP – tonsillopharyngitis.

Таблица 2. Критерии качества ведения детей с ОТФ в лечебно-профилактических учреждениях Екатеринбурга
Table 2. Quality criteria of the management of children with acute tonsillopharyngitis in Ekaterinburg medical institutions

Лечебно-профилактическое учреждение Medical institution	Число пациентов с ОТФ и БГСА (-) Number of patients with acute TP and GABHS (-) n=184 (85,5%)	Число назначенных АБП при БГСА (-) Number of antibiotics prescribed for GABHS (-) n=48 (26,1%)	Число пациентов с ОТФ и БГСА (+) Number of patients with acute TP and GABHS (+) n=31 (14,4%)	Ошибки в назначении АБП при БГСА (+) Improper use of antibiotics for GABHS (+) n=9 (29,0%)
МАУ «ДГКБ № 11» (всего) Children's City Clinical Hospital No. 11 (total)	128 (69,5%)	23 (17,9%)	17 (54,8%)	5 (29,4%)
Кабинет неотложной помощи Emergency room	65 (35,3%)	16 (24,6%)	5 (16,1%)	2 (40,0%)
Поликлиника № 1 / Polyclinic No. 1	13 (7,0%)	1 (7,7%)	1 (3,2%)	0
Поликлиника № 2 / Polyclinic No. 2	6 (3,2%)	1 (16,6%)	2 (6,4%)	0
Поликлиника № 3 / Polyclinic No. 3	15 (8,1%)	1 (6,7%)	0	0
Поликлиника № 5 / Polyclinic No. 5	10 (5,4%)	0	5 (16,1%)	1 (20,0%)
Поликлиника № 6 / Polyclinic No. 6	19 (10,3%)	4 (21,1%)	4 (12,9%)	2 (50,0%)
Кабинет неотложной помощи (ООО «Первая детская поликлиника») Emergency room (LLC "First Children's Polyclinic")	34 (18,4%)	8 (23,5%)	8 (25,8%)	2 (25,0%)
Поликлиника МАУ «ДГБ № 8» Polyclinic of the Children's City Hospital No. 8	5 (2,8%)	0	5 (16,2%)	1 (20,0%)
Инфекционное отделение стационара (1) Infectious Department No. 1	8 (4,4%)	8 (100%) в/м!	0	0
Инфекционное отделение стационара (2) Infectious Department No. 2	9 (4,9%)	9 (100%) в/м!	1 (3,2%)	1 (100%)

Примечание. АБП – антибактериальный препарат; БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А; в/м – внутримышечно; ОТФ – острый тонзиллофарингит.
Note. GABHS – group A β-hemolytic streptococcus; IM – intramuscularly; TP – tonsillopharyngitis.

на БГСА всем детям со среднетяжелым ОТФ парентерально были назначены АБП цефалоспоринового ряда, что свидетельствует о невыполнении критериев качества оказания специализированной медицинской помощи при ОТФ.

Предотвращенный экономический ущерб рассчитывался методом пропорции на примере амоксициллина. Из 184 детей с отрицательным результатом Стрептатеста 48 человек получили АБП, из них 11 детей – амоксициллин. Можно предположить, что если бы не проводилась экспресс-диагностика с использованием Стрептатеста, то антибиотики получили бы все 184 пациента с ОТФ, и тогда количество детей, которым мог бы быть назначен амоксициллин, составило:

184 (число детей, которые получили бы АБП без проведения Стрептатеста) × 11 (число детей, которые получили бы амоксициллин) / 48 (число детей, которые получили бы АБП при использовании Стрептатеста) = 42 (число детей, которые получили бы амоксициллин, если бы не проводился Стрептатест). Стоимость амоксициллина на одного больного на курс лечения, по данным интернет-ресурса Artekа.ru на 31.12.18, составляла 60 руб. Стоимость лечения 42 детей составила бы соответственно: 42 × 60 = 2520 руб.

Общий предотвращенный экономический ущерб, выявленный в данном исследовании, представлен в таблице 3.

Таким образом, предотвращенный экономический ущерб при использовании экспресс-теста для диагностики острого стафилококкового тонзиллофарингита составил 55 791 руб., что позволило сохранить в бюджете каждой семьи в среднем 410 руб. при лечении одного эпизода ОТФ. (Расчет предполагал, что при использовании Стрептатеста в данном исследовании из 184 детей антибиотик был назначен только 48 пациентам, таким образом, 136 детей не получили АБП. Следовательно, стоимость возможного лечения одного больного ребенка составила бы: 55 791 руб. / 136 = 410 руб.)

Использование экспресс-диагностики при ОТФ у детей позволяет не только рационально подойти к назначению АБП, но и оценить результат лечения по эрадикации возбудителя, что является важным критерием выздоровления ребенка. В нашем исследовании БГСА-этиология ОТФ была установлена у 31 (14,4%) пациента, 14 из них (45,1%) после окончания курса АБП прошли повторную экспресс-диагностику с использованием Стрептатеста, который оказался отрицательным, т.е. эффективность эрадикационной антимикробной терапии в динамике заболевания составила 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что ни анамнез болезни, ни жалобы больного, ни объективное обследование, ни оценка симптомов по шкале Мак-Айзека надежно не подтверждают и не исключают БГСА-инфекцию при ОТФ у детей, что согласуется с литературными данными [2–6, 16]. У детей младше 3 лет в 8,9% случаев, по нашим данным, ОТФ имеет БГСА-этиологию, что не позволяет отказаться от применения АБП в этой возрастной группе, тогда как, согласно клиническим рекомендациям, при ОТФ у детей младше 3 от АБТ следует воздержаться.

Существует острая необходимость в повышении доступности лабораторных исследований, особенно экспресс-теста на основе ферментного иммуноанализа (Стрептатест), которые, обладая высокой чувствительностью и специфичностью, позволяют быстро и точно диагностировать стрептококковую природу ОТФ и поставить диагноз уже у постели больного, рационально подойти к назначению АБТ и сократить расходы на лечение [10, 12, 17].

Таблица 3. Общий предотвращенный экономический ущерб при использовании Стрептатеста у детей с ОТФ

Table 3. Total avoided economic losses when using Streptatest in children with acute tonsillopharyngitis

Антибактериальные препараты Antibiotics	Число детей, которые получили бы АБП, если бы не проводился Стрептатест Number of children who would receive antibiotics if not use Streptatest	Общая стоимость лечения, руб. Total cost of treatment, RUB
Амоксициллин / Amoxicillin	42	2520
Амоксициллин + клавуланат Amoxicillin + clavulanic acid	30	6840
Макролиды / Macrolides	12	990
Цефалоспорины Cephalosporins	100	45441
Всего / Total	184	55791

ОТФ служит ярким примером нозологических форм у детей, при которых можно существенно сократить нерациональное применение АБТ, что будет серьезным вкладом в предотвращение глобального роста антибиотикорезистентности. В нашем исследовании доля БГСА-тонзиллофарингита составила 14,4%, а использование Стрептатеста позволило сократить на 74% долю нерационального назначения антибиотиков при ОТФ у детей. Подобные результаты получены и в других оригинальных исследованиях [3, 10, 17, 18]. Активное внедрение сегодня клинических рекомендаций по ведению детей с ОТФ в педиатрическую практику носит односторонний характер со строгим требованием их исполнения в аспекте лечебных мероприятий. При ОТФ у детей клинические рекомендации указывают на необходимость проведения этиологической диагностики с помощью экспресс-теста на БГСА, на основании результатов которого назначается адекватный АБП. Однако в реальной клинической практике Стрептатест недоступен практикующему врачу, и антибиотики по-прежнему назначаются основной массе пациентов. Поэтому важными корректирующими мероприятиями по итогам нашего исследования явились разработка сотрудниками ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России методического письма по ведению детей с ОТФ [19], подписанного заместителем министра здравоохранения Свердловской области, и внедрение данного метода диагностики приказом главного врача в условиях крупного детского лечебного учреждения МАУ «ДГКБ № 11». Эти мероприятия позволят практикующему врачу сделать экспресс-диагностику БГСА-тонзиллофарингита повседневной диагностической процедурой, снизить нежелательные последствия нерационального проведения АБТ у каждого пациента и внести существенный вклад в предотвращение глобального роста антибиотикорезистентности основных возбудителей ЛОР-заболеваний [20].

Литература

- Cardoso D.M., Gilio A.E., HueiHsin S.H. et al. GrisiImpacto del uso de la prueba rápida para estreptococos beta-hemolíticos del grupo A en el diagnóstico y tratamiento de la faringotonsillitis en emergencia de Pediatría. Rev Paul Pediatr. 2013;31(1):4-9. Doi:10.1590/S0103-05822013000100002.
- Cohen J.F., Bertille N., Cohen R., Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. Cochrane Data base of Systematic Reviews. 2016;7. Art. No.: CD010502. DOI: 10.1002/14651858.CD010502.pub2.

- Vicedomini D., Lalinga G., Lugli N. et al. Diagnosis and management of acute pharyngotonsillitis in the primary care pediatrician's office. Rev Italian. 2014;66(1):69-76.
- Darmanian A.S., Bakradze M.D. Проблема острого тонзиллита в детском возрасте. Медицинский совет. 2013;1(3):69-72.
- Júnior A.R., Oliveira C.D., Fontes M.J. et al. Diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis in children and adolescents: clinical picture limitations. Rev Paul. Pediatr. 2014;32(4):285-291. DOI: 10.1016/j.rpped.2014.04.001.
- Barbosa A.R., Júnior Oliveira C., Fernandes Fontes M. et al. Diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis in children and adolescents: clinical picture limitations. Rev Paul Pediatr. 2014 Dec;32(4):285-291. DOI: 10.1016/j.rpped.2014.04.001.
- Federal clinical guidelines of the Union of Pediatricians of Russia "Acute tonsillitis in children", 2016. (Electronic resource). URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_oton.pdf (дата обращения: 15.02.2020).
- Domingues O., Rojo P., De las Heras S. et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. Ped Infect Dis J. 2005;24(8):733-744.
- Rapid Diagnostic Tests for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Meta-analysis. Pediatrics. 2014;134(4):771-781.
- Tanz R.R., Gerber M.A., Rippe J. et al. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. Pediatrics. 2009;123(2):437-444. DOI: 10.1542/peds.2008-0488.
- Tsung-Hsueh H., Po-Yen Chen., Fang-Liang Huang et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(5):328-332.
- Поляков Д.П. Современные аспекты диагностики острого стрептококкового тонзиллофарингита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013;12(3):46-51.
- Куличенко Т.В. Современная диагностика и лечение острого тонзиллита у детей и взрослых. Педиатрическая фармакология. 2013;10(3):38-44.
- Черкасова Е.Н., Кузнецова Т.А. Острый тонзиллит на педиатрическом участке: этиологическая диагностика и лечение. Педиатрическая фармакология. 2015;12(2):197-200.
- Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012;55(10):1279-1282. DOI: 10.1093/cid/cis847.
- Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (п 3.10.2. Критерии качества специализированной медицинской помощи при остром тонзиллите). <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=293575> (дата обращения: 01.03.2020).
- Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным тонзиллитом (острым стрептококковым тонзиллитом). М.; 2015. (Электронный ресурс). URL: <http://niidi.ru/dotAsset/63e50571-ccfb-48ee-bd00-e6b6fed601fa.pdf>.
- Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов. Острый тонзиллофарингит. М.; 2016. (Электронный ресурс). URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/43.html> (дата обращения: 05.03.2020).
- Царькова С.А., Егорова Ю.С. Тактика ведения детей с острым тонзиллофарингитом в амбулаторной практике (по материалам клинических рекомендаций). Уральский мед. журнал. 2019;6(174):38-44.
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;9(11):78-83.

References

- Cardoso D.M., Gilio A.E., HueiHsin S.H. et al. GrisiImpacto del uso de la prueba rápida para estreptococos beta-hemolíticos del grupo A en el diagnóstico y tratamiento de la faringotonsillitis en emergencia de Pediatría. Rev Paul Pediatr. 2013;31(1):4-9. Doi:10.1590/S0103-05822013000100002.
- Cohen J.F., Bertille N., Cohen R., Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. Cochrane Data base of Systematic Reviews. 2016;7. Art. No.: CD010502. DOI: 10.1002/14651858.CD010502.pub2.
- Vicedomini D., Lalinga G., Lugli N. et al. Diagnosis and management of acute pharyngotonsillitis in the primary care pediatrician's office. Rev Italian. 2014;66(1):69-76.
- Darmanian A.S., Bakradze M.D. The problem of acute tonsillitis in childhood. Meditsinskiy sovet. 2013;1(3):69-72 (in Russ.).
- Júnior A.R., Oliveira C.D., Fontes M.J. et al. Diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis in children and adolescents: clinical picture limitations. Rev Paul. Pediatr. 2014;32(4):285-291. DOI: 10.1016/j.rpped.2014.04.001.
- Barbosa A.R., Júnior Oliveira C., Fernandes Fontes M. et al. Diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis in children and adolescents: clinical picture limitations. Rev Paul Pediatr. 2014 Dec;32(4):285-291. DOI: 10.1016/j.rpped.2014.04.001.
- Federal clinical guidelines of the Union of Pediatricians of Russia "Acute tonsillitis in children", 2016. (Electronic resource). URL: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_oton.pdf (access date: 02.15.2020) (in Russ.).
- Domingues O., Rojo P., De las Heras S. et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. Ped Infect Dis J. 2005;24(8):733-744.
- Rapid Diagnostic Tests for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Meta-analysis. Pediatrics. 2014;134(4):771-781.
- Tanz R.R., Gerber M.A., Rippe J. et al. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. Pediatrics. 2009;123(2):437-444. DOI: 10.1542/peds.2008-0488.
- Tsung-Hsueh H., Po-Yen Chen., Fang-Liang Huang et al. Are empiric antibiotics for acute exudative tonsillitis needed in children? J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(5):328-332.
- Polyakov D.P. Modern aspects of the diagnosis of acute streptococcal tonsillopharyngitis in children. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013; 12(3):46-51 (in Russ.).
- Kulichenko T.V. Modern diagnosis and treatment of acute tonsillitis in children and adults. Peditricheskaya farmakologiya. 2013;10(3):38-44.
- Cherkasova E.N., Kuznetsova T.A. Acute tonsillitis in the pediatric area: etiological diagnosis and treatment. Peditricheskaya farmakologiya. 2015;12(2):197-200 (in Russ.).

15. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1279–1282. DOI: 10.1093/cid/cis847.
 16. Order of the Ministry of Health of Russia dated 10.05.2017 No. 203n "On approval of the criteria for assessing the quality of medical care". (Electronic resource). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=293575> (accessed 01.03.2020) (in Russ.).
 17. Clinical recommendations (treatment protocol) for the provision of medical care for children with tonsillitis (acute streptococcal tonsillitis), 2015. (Electronic resource). URL: <http://niidi.ru/dotAsset/63e50571-ccfb-48ee-bd00-e6b6fed601fa.pdf> (accessed: 01.03.2020) (in Russ.).
 18. Clinical recommendations of the National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Acute tonsillopharyngitis. 2016 (Electronic resource). URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/43.html> (access date: 05.03.2020) (in Russ.).
 19. Tsarkova S.A., Egorova Yu.S. Management tactics for children with acute tonsillopharyngitis in outpatient practice (based on clinical recommendations). *Uralskiy med. zhurnal.* 2019;6(174):38–44 (in Russ.).
 20. Stetsyuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. Antibiotic resistance of the main pathogens of ENT diseases. *RMJ. Meditsinskoye obozreniye.* 2019;9(II):78–83 (in Russ.).

²МАУ «ДГКБ № 11». Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Нагорная, д. 48.

³ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А.

Контактная информация: Царькова Софья Анатольевна, e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru. **Конфликт интересов отсутствует.** **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Статья поступила 05.02.2020.**

About the authors:

¹Sof'ya A. Tsar'kova — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics of the Faculty of Advanced Training and Professional Education, ORCID iD 0000-0003-4588-5909;

²Anna S. Sokolova — MD, PhD, Head Doctor, ORCID iD 0000-0002-8250-7010;

³Vera P. Vavilova — MD, PhD, professor of the Department of Polyclinic Pediatrics, Propaedeutics of Children's Diseases, and Postgraduate Education, ORCID iD 0000-0001-8056-7274.

¹Ural State Medical University. 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation.

²Children's City Clinical Hospital No. 11. 48, Nagornaya, str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation.

³Kemerovo State Medical University. 22A, Voroshilova str., Kemerovo, 650056, Russian Federation.

Contact information: Sof'ya A. Tsar'kova, e-mail: tsarkova_ugma@bk.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 05.02.2020.**

Сведения об авторах:

¹Царькова Софья Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки, ORCID iD 0000-0003-4588-5909;




²Сokolova Анна Сергеевна — к.м.н., главный врач, ORCID iD 0000-0002-8250-7010;

³Вавилова Вера Петровна — д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ORCID iD 0000-0001-8056-7274.

¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. 620029, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.



Стимул к победе над респираторными и лор-инфекциями

-  Действует на **местный** и **системный** иммунитет
-  Показан при инфекциях **верхних** и **нижних** дыхательных путей
-  Взрослым и детям с 3-х лет



* Инструкция по медицинскому применению препарата Исмиген®.

Лекарственное средство Исмиген® таблетки подъязычные. Взрослым и детям с 3 лет. РУ № ЛП-002210 от 30.08.2013. Информация предназначена только для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, Нижний Новгород, Бокс № 459, ул. Салганская, д. 7.



Формирование вкусовых предпочтений: анатомические и генетические детерминанты, значимые факторы развития вкуса у детей

И.Н. Захарова¹, Ю.А. Дмитриева¹, Е.Б. Мачнева², А.Н. Цуцаева³

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Вкусовые ощущения, механизмы их формирования, анатомические структуры, отвечающие за вкус и его значение для человека, интересовали ученых и философов с древних времен. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что вкусовые предпочтения являются основной детерминантой формирования рациона питания и пищевого поведения человека. Вкусовые предпочтения начинают формироваться с раннего детства и сохраняются на протяжении жизни, поэтому воспитание правильного пищевого поведения в отношении здоровой пищи с раннего возраста является перспективным подходом к улучшению качества питания и одним из ведущих факторов, влияющих на здоровье человека. В настоящей статье представлены современные данные о морфологии, генетике, эмбриологии и онтогенезе системы вкуса, основные факторы, влияющие на развитие вкусовых предпочтений у ребенка. Среди этих факторов большинство относится к изменяемым, поэтому цель представленного обзора литературы заключается в привлечении к ним внимания педиатров, поскольку именно педиатр дает основные научно обоснованные рекомендации по питанию ребенка и способен указать родителям на правильную тактику его кормления.

Ключевые слова: генетика, вкусовые предпочтения, вкус, вкусовые рецепторы, дети, запах, онтогенез, язык, прикорм, детское питание, здоровый образ жизни.

Для цитирования: Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б., Цуцаева А.Н. Формирование вкусовых предпочтений: анатомические и генетические детерминанты, значимые факторы развития вкуса у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):119–125. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-119-125.

The development of food preferences: anatomical and genetic determinants, important factors of taste development in children

I.N. Zakharova¹, Yu.A. Dmitrieva¹, E.B. Machneva², A.N. Tsutsaeva³

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

²Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

ABSTRACT

Since ancient times, scientists and philosophers were interested in the sense of taste, the mechanisms of its development, anatomical structures responsible for taste, and its importance. Currently, it is clear that food preferences are the main determinant of the development of nutrition and food behavior. Food preferences begin to develop in the early childhood and retain throughout the life. Therefore, inculcating correct nutritional behavior with respect to healthy food is a promising approach to improve the quality of diet being one of the key factors affecting human health. This article addresses current data on morphology, genetics, embryology, and ontogeny of gustatory system as well as major factors affecting the development of food preferences in a child. Most of these factors are modified ones, therefore, the aim of this review is to draw the attention of pediatricians since this is pediatrician who makes evidence-based recommendations on child nutrition and provides adequate feeding strategy.

Keywords: genetics, food preferences, taste, taste receptors, children, smell, ontogeny, tongue, baby food, healthy lifestyle.

For citation: Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A., Machneva E.B., Tsutsaeva A.N. The development of food preferences: anatomical and genetic determinants, important factors of taste development in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):119–125. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-119-125.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ВКУСА

Современные исследования системы вкуса проводятся с акцентом на молекулярные и генетические данные. Вкусовые ощущения служат «стражем» сенсорной системы, критически важной в эволюции для различения

«опасной» пищи, чаще горькой или неприятной, и «полезной», чаще соленой или сладкой [1]. Вкусовые рецепторы ротовой полости помогают нам принять решение, может ли пища, уже находящаяся во рту, попасть в наш организм, или нет.

Формирование вкусового ощущения начинается со вкусовых рецепторов, расположенных преимущественно на языке и небе, в меньшей степени — в других областях полости рта [2]. Вкусовые рецепторы представляют собой группу нейроэпителиальных рецепторных клеток, которые имеют среднюю продолжительность жизни от 8 до 12 дней, после чего сменяются новыми клетками, однако некоторые клетки вкусовых рецепторов могут функционировать гораздо дольше. Хемосенсорные клетки локализуются во вкусовых сосочках языка: грибовидных, расположенных в его передних двух третях, желобоватых, расположенных в задней трети, листовидных — на боковых сторонах [2]. Во вкусовых сосочках располагаются вкусовые почки, или луковичи (рис. 1).

Вкусовые почки представляют собой скопления сенсорных клеток в толще многослойного эпителия языка. Основные сенсорные клетки, представленные во вкусовых почках, — клетки типа I, типа II и типа III. Клетки типа I составляют примерно половину от общего количества клеток во вкусовой почке и имеют глиоподобные функции. Примерно треть клеток во вкусовой почке — это клетки типа II, которые функционируют в качестве хемосенсорных рецепторов для сладкого, горького вкусов и вкуса умами. Вкусовые клетки типа III — 2–20% клеток вкусовой почки, они содержат структуры, необходимые для ощущения кислого вкуса [2].

Вкусовые рецепторные клетки обладают функциональными свойствами, подобными нейронам; они преобразуют вкусовые стимулы в электрические сигналы, а затем передают их чувствительным нервам [3]. Механизм восприятия химических веществ нейроэпителиальными клетками вкусовых лукович продолжает изучаться. Известно, что восприятие соленого вкуса является результатом диффузии ионов через натриевые каналы, которая возрастает при увеличении концентрации солей натрия во вкусовой поре. Предположительно, натриевые каналы находятся в структуре цитоплазматической мембраны нейроэпителиальных клеток I типа [4, 5]. Клетки II типа экспрессируют на мембране специфические рецепторы, относящиеся к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком [6, 7].

В настоящее время не вызывает сомнений наличие генетических детерминант вкуса. Преобразование вкусовых стимулов нейроэпителиальными клетками вкусовых лукович происходит за счет особых клеточных структур (клеточ-

ных вкусовых рецепторов), которые, согласно современным представлениям, обладают широким генетическим разнообразием. Рецепторы горького вкуса кодируются семейством генов *T2R* (taste receptor type 2), имеют 7 трансмембранных доменов и локализуются на поверхности нейроэпителиальных вкусовых клеток, преимущественно в структуре желобоватых и листовидных сосочков [8]. Рецептор для сладких веществ представлен димером из 2 рецепторных белков, кодируемых генами семейства *T1R2* и *T1R3* (taste receptor type 1 member 2 and 3) [9, 10]. Молекулярные механизмы восприятия вкуса умами сходны со сладким вкусом. Рецептор умами представлен димером *T1R1/T1R3* (taste receptor type 1 member 1 and 3) [11]. В качестве рецепторов кислого вкуса выступают особого вида ионные каналы — *PKD2L1* (polycystic kidney disease-like ion channel — ионный канал, подобный белку поликистозной болезни почек) [12, 13]. В восприятии соленых субстанций играют роль эпителиальные натриевые каналы *ENaC* (epithelial sodium channel), которые встроены в мембрану нейроэпителиальных вкусовых клеток грибовидных сосочков [14].

ЭМБРИОЛОГИЯ И ОНТОГЕНЕЗ СИСТЕМЫ ВКУСА

В процессе эмбриогенеза иннервация языка закладывается до того, как развиваются вкусовые почки, аксоны нервов вкусовых рецепторов появляются первыми на 7-й нед. беременности, а затем развиваются и созревают вкусовые почки на 10–13-й нед. беременности [3]. Активация вкусовых рецепторов у плода начинается на 30-й нед. беременности. Амниотическая жидкость и изменения ее состава, связанные с питанием матери, способны стимулировать вкусовые рецепторы плода. Эта ранняя активация выступает в качестве первого шага в развитии вкусовой сенсорной памяти, которая будет определять предпочтение сладкого, кислого или соленого вкуса, таким образом влияя на выбор пищи ребенка в будущем. Индивидуальная чувствительность и последующее предпочтение сладкого вкуса определяются генетическими факторами (полиморфизм гена *T1R*). Однако развитие индивидуальных предпочтений в отношении некоторых продуктов питания по сравнению с другими представляет собой сложный процесс, который включает не только конкретные генетические аспекты, но и мотивационные, и поведенческие факторы [15]. С эволюционной точки зрения, предпочтение сладкого вкуса или вкуса умами обусловлено потребностью в богатой энергией пище. В настоящее время эта потребность не так актуальна, однако предпочтение пищи, богатой энергией, восходит именно к ее эволюционному преимуществу. Стимуляция вкусовых рецепторов начинается в матке через амниотическую жидкость, а затем продолжается через материнское молоко, которое меняет состав в зависимости от питания матери. Поэтому для беременной и кормящей женщины крайне важна сбалансированная диета, которая включает все основные классы питательных веществ, способных стимулировать вкус плода, а в будущем — и интерес ребенка ко всем типам продуктов. Правильное питание беременной и кормящей матери способно скорректировать врожденное предпочтение сладкого (и соленого) вкуса [15].

Концепция пренатального обучения вкусу может быть использована для мотивации беременных женщин к здоровому питанию. Поскольку запахи продуктов, входящих в материнский рацион, обнаруживаются в амниотиче-

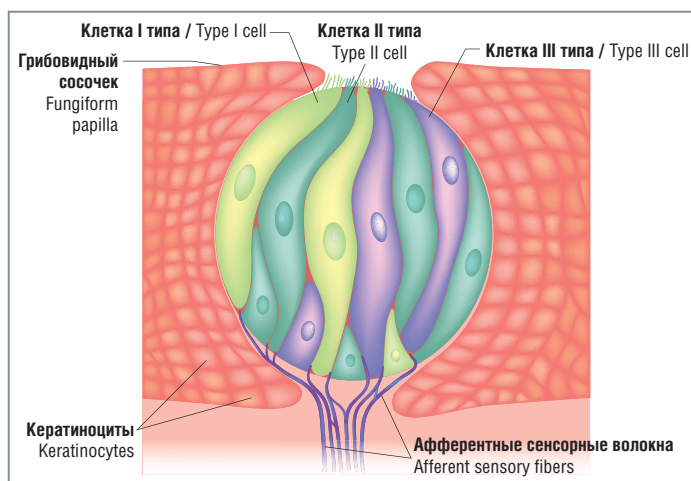


Рис. 1. Строение вкусовой почки [2]

Fig. 1. The anatomy of taste bud [2]

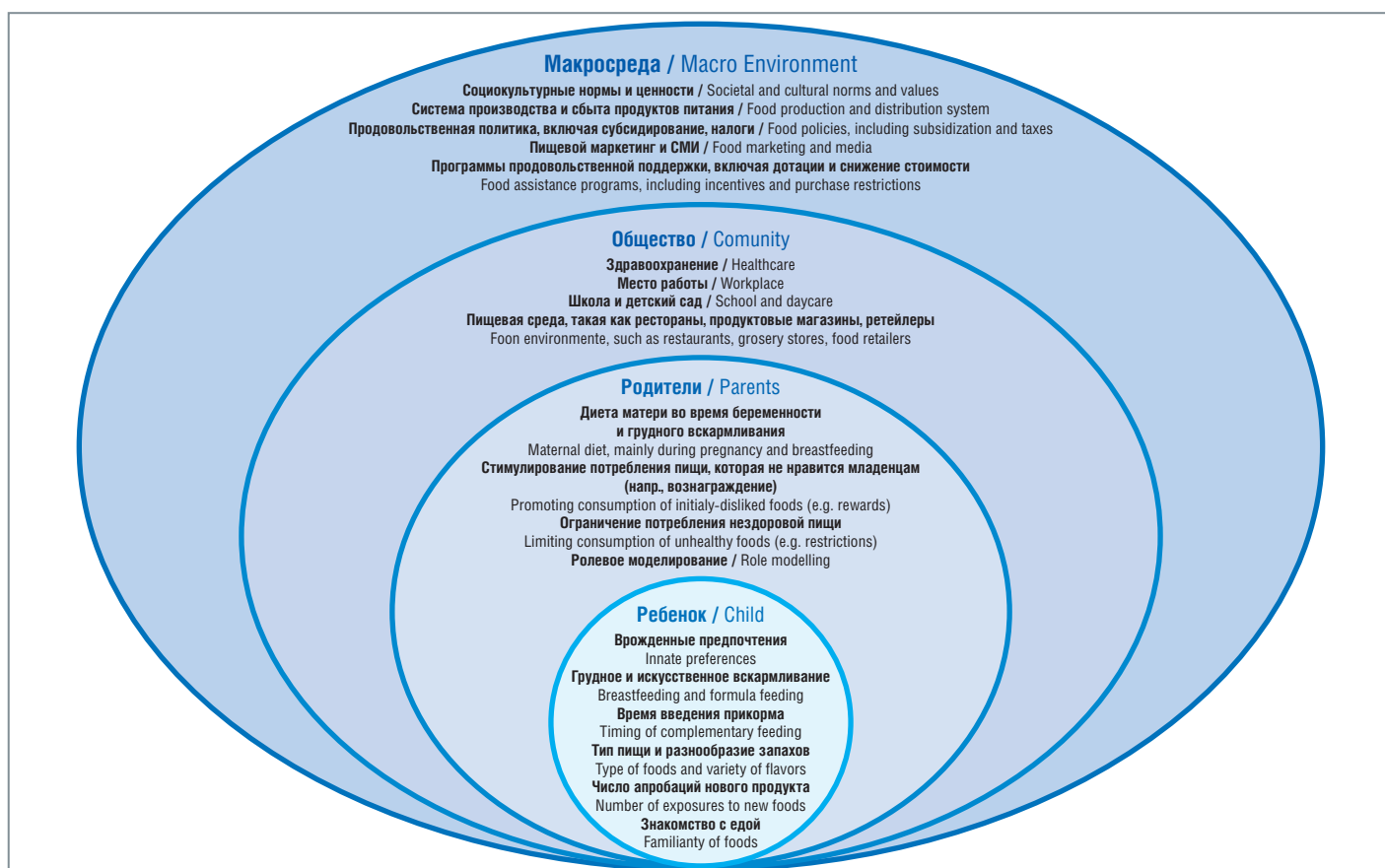


Рис. 2. Экологическая модель влияния различных факторов на формирование пищевых предпочтений у детей (адапт. из [17])

Fig. 2. Ecological model of the effect of various factors of the development of food preferences in children ([17], modified)

ской жидкости, которую проглатывает плод, у него появляется предпочтение к этим запахам, сохраняющееся в младенчестве. Вкусовые предпочтения, сформировавшиеся в младенчестве, могут сохраняться в последующие годы. Таким образом, внутриматочная среда может оказывать пожизненное влияние на вкусовые предпочтения и здоровое питание [16]. После рождения на формирование здоровых пищевых привычек оказывают влияние семья и культура приема пищи — когда родители едят здоровую пищу, они подают положительный пример ребенку, осуществляя первичную профилактику алиментарно-зависимых заболеваний [15].

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ ВКУСОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Как уже отмечалось ранее, пищевые предпочтения начинают формироваться во время развития плода и продолжают изменяться в течение всей жизни под влиянием биологических, социальных факторов и факторов окружающей среды (рис. 2) [17–19]. Эти предпочтения являются ключевыми детерминантами выбора продуктов питания и, следовательно, определяют качество питания, а раннее детство можно назвать критическим периодом для формирования пищевых предпочтений [17].

ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

Младенцы имеют врожденное предпочтение сладкого, соленого вкуса и вкуса умами и врожденное неприятие

кислого и горького вкуса, что направлено на стремление потреблять пищу, богатую энергией и белками, избегая при этом потенциально токсичных продуктов [18, 20, 21]. Врожденные предпочтения младенцев могут привести к отказу от некоторых полезных продуктов, таких как овощи с терпким (горьковатым) вкусом [21]. Безусловно, в наибольшей степени генетические детерминанты влияют на пищевые предпочтения, однако множество других факторов также играет важную роль. Так, дети могут научиться любить вкус продуктов, подвергаясь их воздействию, которое начинается внутриутробно и продолжается во время грудного вскармливания [18, 20, 21]. Плод способен уже к 11-й нед. гестации воспринимать через околоплодные воды запахи тех продуктов, которые ест мать [18, 20, 21]. Точно так же запахи продуктов, потребляемых матерью во время грудного вскармливания, присутствуют в грудном молоке. Эти пре- и постнатальные воздействия определенных запахов продуктов могут влиять на предпочтение их ребенком в раннем возрасте [18, 20, 21]. J.A. Menella et al. (2001) в своем исследовании показали, что если матери в течение последних недель перед родами пили морковный сок, их младенцы в последующем отдавали большее предпочтение продуктам прикорма, имеющим морковный вкус [22]. Дети на грудном вскармливании, как правило, более восприимчивы к новым вкусам, чем дети на искусственном вскармливании [21, 23]. Причем показано отсутствие достоверной связи между продолжительностью грудного вскармливания и принятием детьми фруктов и овощей в течение первых 2 мес. после завер-

шения грудного вскармливания [24]. До настоящего времени остается неясным, какова должна быть кратность воздействий запаха определенного продукта через грудное молоко, чтобы повлиять на принятие этого продукта ребенком. В исследовании Н. Hausner (2010) десятикратное потребление матерью хумуса со вкусом тмина во время грудного вскармливания не влияло на последующее восприятие запаха тмина у младенцев на грудном вскармливании [25]. Дети, получающие искусственное вскармливание, также учатся отдавать предпочтение тем вкусам и запахам, которые чаще всего ощущают. Так, дети, получающие смесь на основе сои или гидролизата белка, предпочитают специфические вкусы этих смесей [18, 20]. Однако общепризнанным является тот факт, что грудное вскармливание дает младенцу более широкое разнообразие запахов и вкусов, чем искусственная смесь, поэтому дети, получающие грудное вскармливание, при введении прикорма легче принимают более разнообразный спектр продуктов [21]. Несмотря на то, что простое воздействие вкусов и запахов не является единственным механизмом обучения, который может изменить у ребенка предпочтения в еде, оно играет центральную роль в пре- и постнатальном обучении вкусу, вследствие чего качество рациона матери становится ключевым фактором в конечном выборе ребенком продуктов питания [17]. Многочисленные исследования, проведенные в группах детей в возрасте от 2 до 13 лет, показали, что дети, получавшие грудное вскармливание, потребляют больше фруктов и овощей, чем их сверстники, получавшие искусственную смесь [26–30]. Несмотря на то, что эти исследования носили наблюдательный характер, сходные выводы были получены в различных когортах с разными культурами питания, подтверждая роль грудного вскармливания как вероятного механизма большего потребления детьми фруктов и овощей [17].

ВВЕДЕНИЕ ПРИКОРМА

Продукты прикорма вводятся в рацион питания ребенка в качестве дополнительного питания к грудному молоку или молочной смеси с возраста 4–6 мес. Во время введения продуктов прикорма вкусовые предпочтения у ребенка продолжают формироваться в результате многократного воздействия этих продуктов [18, 20]. Разнообразие вкусов в период введения прикорма может способствовать принятию младенцами новых продуктов питания [23]. Так, в исследовании С. J. Gerrish, J. A. Mennella (2001) младенцы, которых в течение 9 дней кормили различными овощами за исключением моркови, в дальнейшем ели значительно больше моркови и лучше принимали новые продукты прикорма, чем дети, которые получали овощной прикорм исключительно в виде картофеля [31]. Время введения новых продуктов также влияет на вкусовые предпочтения у детей — чем раньше вводится овощной прикорм, тем охотнее дети в дальнейшем принимают новые овощи [24]. При этом сложно улучшить принятие детьми фруктов и овощей позже младенческого и раннего детского возраста [20, 32], поэтому раннее введение этих продуктов наиболее перспективно для повышения качества детского питания.

Поскольку хемосенсорное разнообразие в период введения прикорма способствует принятию детьми новых продуктов и формированию правильных вкусовых предпочтений, производители детского питания стремятся

к созданию широкой линейки различных вкусов продуктов прикорма. Так, для первого знакомства с основными категориями прикорма можно предложить детские продукты серии «ПЕРВЫЙ ВЫБОР», которые выпускаются компанией АО «ПРОГРЕСС» под торговой маркой «ФрутоНяня»: низкоаллергенные овощные пюре из брокколи, цветной капусты или кабачков, низкоаллергенные гипоаллергенные фруктовые пюре из яблок или из груш, низкоаллергенные безмолочные сухие каши, обогащенные 12 витаминами, цинком, йодом, железом и пребиотиком инулином, низкоаллергенные мясные пюре из кролика, индейки, низкоаллергенные фруктовые соки из яблок или груш.

ТАКТИКА РОДИТЕЛЕЙ ПРИ КОРМЛЕНИИ ДЕТЕЙ

Родители играют решающую роль в формировании пищевых предпочтений, особенно в раннем детском возрасте [33]. Именно выбор родителями продуктов питания для ребенка оказывает влияние на пищевые предпочтения их детей [33, 34]. Так, в исследовании S. A. Sullivan, L. L. Birch (1990) из трех видов тофу (сладкого, соленого или простого) дошкольники предпочитали тот вид, с которым они были уже знакомы [35]. Социальный и эмоциональный контекст потребления пищи также влияет на вкусовые предпочтения. Вознаграждение детей за то, что они съели достаточное количество пищи, которая им не нравится [36], или принуждение ее есть [33, 34, 37] еще больше провоцируют неприятие этой пищи. Это происходит, возможно, потому, что принуждение усиливает негативные эмоции ребенка, а вознаграждение подтверждает его мнение о том, что данная пища неприятна на вкус. Тем не менее в ряде исследований было продемонстрировано, что использование вознаграждения (наклейки) для того, чтобы побудить детей попробовать еду, субъективно повышает вкусовые качества целевой пищи [38, 39]. Это может быть эффективной стратегией для родителей, способствующей увеличению потребления детьми целевых продуктов. Важно также создание позитивной эмоциональной атмосферы при приеме пищи.

Прием пищи и вкусовые предпочтения детей также могут быть сформированы, когда дети учатся и повторяют пищевое поведение взрослых и сверстников [33, 40].

Достаточно сложной является проблема ограничения выбора детьми нездоровой пищи, поскольку для ребенка характерно врожденное предпочтение сладкого и соленого [34]. Как показали исследования, намеренное ограничение сладкой и соленой пищи нередко увеличивает ее предпочтение детьми [18, 33, 34], делая регулярный строгий запрет в отношении нездоровой пищи неудачной стратегией. Строгий контроль при попытке изменить пищевое поведение детей может быть контрпродуктивным. Другой подход, такой как привлечение детей к занятиям садоводством и овощеводством, их участие в приготовлении пищи и свободный доступ к фруктам и овощам, может быть более эффективным для стимулирования их потребления [41].

СРЕДСТВА МАССОВОЙ ИНФОРМАЦИИ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Показано, что телевизионная реклама влияет на предпочтения детей в возрасте от 2 до 11 лет [42]. При этом 50% всех рекламных роликов во время детских телепередач посвящены продуктам питания, из них 34% — конфетам и снекам, 28% — зерновым продуктам и 10% — фаст-

фуду [43]. В ряде обсервационных исследований было установлено, что просмотр телевизора детьми младшего возраста ассоциирован с неправильным питанием [17]. Эффект рекламы также был продемонстрирован экспериментально: дошкольники, подвергшиеся воздействию рекламы определенного продукта питания во время просмотра мультфильма, чаще выбирали этот продукт, чем дети, не видевшие данной рекламы [44]. Продовольственная реклама становится еще более мощной благодаря долгосрочному брендингу. Например, дошкольники предпочитали продукты под брендом McDonald's идентичным продуктам без указания бренда, даже если это была простая морковь. Эффект брендинга был сильнее у детей с большим количеством телевизоров дома [44]. Другое исследование показало, что дети предпочитают еду с изображением на упаковке популярных персонажей мультфильмов [45].

Влияние медиасреды на детей усугубляется физической доступностью нездоровой пищи. В районах, где особенно сконцентрированы «магазины на углу» и точки быстрого питания, менее доступны большие продуктовые супермаркеты. Даже во многих непродовольственных торговых точках (например, магазины одежды) часто продают нездоровую пищу [17]. Дети обычно начинают просить своих родителей покупать определенные продукты в возрасте 24 мес.: в 76% случаев это происходит в супермаркете, при этом 77% первых запросов касаются зерновых продуктов или сладких снеков [46]. Следовательно, повсеместное воздействие информации о пище, которая не является здоровой, через средства массовой информации и окружение в значительной степени влияет на предпочтение этих продуктов в раннем детстве и усложняет задачу для тех, кто заботится о правильном питании.

МАКРОСРЕДА: ПРОДОВОЛЬСТВЕННАЯ ПОЛИТИКА

Такая политика, как оплачиваемый отпуск по беременности и родам, может способствовать грудному вскармливанию — ключевому механизму обучения вкусу. Цены на продукты питания являются важным фактором их выбора населением [17]. Например, дополнительные налоги на сахаросодержащие напитки привели к снижению их потребления в Америке [47]. Недавнее исследование среди населения с низким уровнем дохода показало, что улучшение рациона питания было наибольшим среди тех участников, которые были рандомизированы для получения продовольственной помощи с финансовым стимулом для приобретения фруктов и овощей и ограничением приобретения нездоровых продуктов, таких как сахаросодержащие напитки и конфеты, по сравнению с участниками, у которых отсутствовали такие стимулы и ограничения [48]. Политика, связанная с ценами на продукты, может привести к изменениям во вкусовых предпочтениях как взрослых, так и детей, поскольку предпочтения формируются в результате многократного воздействия и ознакомления с продуктом питания. Недавний метаанализ подтверждает эффективность субсидий для увеличения потребления здоровой пищи и налогообложения для снижения потребления нездоровой пищи [49]. Положительное влияние на формирование здоровых пищевых привычек у детей может также оказать политика ограничения рекламы нездоровых продуктов питания для детей.

МАКРОСРЕДА: СИСТЕМА ПИТАНИЯ

Изменения в системе питания могут ограничить знакомство детей с нездоровой пищей с высоким содержанием соли и сахара. Продукты промышленного производства и готовые блюда в ресторанах и кафе являются основными источниками соли и сахара в рационе детей и взрослых [17]. Даже продукты, специально предназначенные для младенцев и детей раннего возраста, часто содержат много сахара или соли [50]. Реформирование подходов к приготовлению этих продуктов возможно, например, крупные сетевые супермаркеты снижают содержание соли в хлебе собственного производства на 16%, а в лепешках — на 9% [17]. Некоторые российские производители продуктов для детского питания также придерживаются тенденции к снижению содержания сахара и соли в своей продукции. Так, среди ассортимента продуктов для детского питания бренда «ФрутоНяня» продукты из линейки для первого прикорма изготовлены без добавления дополнительно соли и сахара, расширяется ассортимент таких продуктов для детей старше 1 года (натуральные фруктовые пюре и соки, снеки из натуральных фруктов без добавления сахара, овощные пюре без добавления соли).

ОБЩЕСТВО

Общественная поддержка грудного вскармливания может способствовать формированию правильного пищевого поведения детей. Инициатива «Больница, доброжелательная к ребенку» со стороны медицинских работников показала свою эффективность в отношении инициации и эксклюзивности грудного вскармливания. Некоторые работодатели предпринимают усилия по продвижению грудного вскармливания, такие как предоставление пространства для кормления грудью. Общественные инициативы по улучшению продовольственной среды также являются многообещающими, но необходимы дополнительные исследования. Проводятся инициативы в рамках существующей продовольственной инфраструктуры, направленные на увеличение доступности фруктов и овощей для семей с низкими доходами (в магазинах, на рынках), и продвижение более здоровой пищи. Некоторые стратегии, такие как продвижение здоровой пищи в супермаркетах с использованием указателей и вывесок, увеличили количество покупок этих продуктов, однако качество питания людей при этом не улучшилось [17].

Питание в детских садах, школах и ресторанах также может влиять на формирование правильных вкусовых предпочтений у детей. В ресторанах нездоровые продукты в детском меню могут быть заменены на более здоровые, что может привести к выбору правильных блюд без снижения доходов ресторана. Что касается питания в детских садах и школах, то можно изменить не только подаваемую пищу, но и то, как она подается, тем самым опираясь на важные социальные и эмоциональные детерминанты пищевых предпочтений [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, механизмы формирования вкусовых ощущений и предпочтений человека, несмотря на их доказанную генетическую обусловленность, имеют и ряд других детерминант. Так, на формирование вкусовых предпочтений ребенка влияет диета беременной

и кормящей матери, вид вскармливания, особенности введения продуктов прикорма, тактика родителей при кормлении детей, большую роль играют средства массовой информации, реклама и продовольственная политика, а также окружение ребенка, его подражание взрослым и сверстникам. Среди этих факторов большинство относится к изменяемым, поэтому цель представленного обзора литературы заключается в привлечении к ним внимания педиатров, поскольку именно педиатр дает основные научно обоснованные рекомендации по питанию ребенка и способен указать родителям на правильную тактику его кормления. Правильные вкусовые предпочтения, сформировавшиеся в раннем детстве, сохраняются на протяжении всей жизни и являются одним из ведущих факторов, влияющих на здоровье.

Благодарность

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

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to JSC "Progress" for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

1. Witt M. Anatomy and development of the human taste system. *Handb. Clin. Neurol.* 2019;164:147–171. DOI: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00010-1.
2. Roper S.D., Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017;18(8):485–497. DOI: 10.1038/nrn.2017.68
3. Anatomy, Head and Neck, Tongue Taste Buds. Al Julaih G.H., Lasrado S. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020–2019 Jul 30.
4. Chandrashekar J., Kuhn C., Oka Y. et al. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature.* 2010;464:297–301. DOI: 10.1038/nature08783.
5. Yoshida R., Horio N., Murata Y. et al. NaCl responsive taste cells in the mouse fungiform taste buds. *Neuroscience.* 2009;159:795–803. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.12.052.
6. Yang R., Tabata S., Crowley H.H. et al. Ultrastructural localization of gustducin immunoreactivity in microvilli of type II taste cells in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2000;425:139–151. DOI: 10.1002/1096-9861(20000911)425:1<139::AID-CNE12>3.0.CO;2-#.
7. Roper S.D. Taste buds as peripheral chemosensory processors. *Sem. Cell. Dev. Biol.* 2013;24(1):71–79. DOI: 10.1016/j.semcdb.2012.12.002.
8. Bachmanov A.A., Beauchamp G.K. Taste receptor genes. *Annu. Rev. Nutr.* 2007;27:389–414. DOI: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111329.
9. Kitagawa M., Kusakabe Y., Miura H. et al. Molecular genetic identification of a candidate receptor gene for sweet taste. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;283:236–242. DOI: 10.1006/bbrc.2001.4760.
10. Montmayeur J.P., Liberles S.D., Matsunami H., Buck L.B. A candidate taste receptor gene near a sweet taste locus. *Nat. Neurosci.* 2001;4:492–498. DOI: 10.1038/87440.
11. Li X., Staszewski L., Xu H. et al. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99(7):4692–4696. DOI: 10.1073/pnas.072090199.
12. Huang A.L., Chen X., Hoon M.A. et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature.* 2006;442(7105):934–938. DOI: 10.1038/nature05084.
13. Holzer P. Acid-sensitive ion channels and receptors. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009;194:283–332. DOI: 10.1007/978-3-540-79090-7_9.
14. Kim U.K., Breslin P.A., Reed D., Drayna D. Genetics of human taste perception. *J. Dent. Res.* 2004;83(6):448–453. DOI: 10.1177/154405910408300603.
15. Paglia L. Taste development and prenatal prevention. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2019;20(4):257.
16. Trout K.K., Wetzel-Effinger L. Flavor learning in utero and its implications for future obesity and diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2012;12(1):60–66. DOI: 10.1007/s11892-011-0237-4.
17. Beckerman J.P., Alike Q., Lovin E. et al. The Development and Public Health Implications of Food Preferences in Children. *Front Nutr.* 2017;4:66. DOI: 10.3389/fnut.2017.00066.
18. Ventura A.K., Worobey J. Early influences on the development of food preferences. *Curr Biol.* 2013;23(9):R401–R408. DOI: 10.1016/j.cub.2013.02.037.
19. Birch L.L. Development of food preferences. *Annu. Rev. Nutr.* 1999;19:41–62. DOI: 10.1146/annurev.nutr.19.1.41.
20. Mennella J.A. Ontogeny of taste preferences: basic biology and implications for health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2014;99(3):704–711. DOI: 10.3945/ajcn.113.067694.

21. Beauchamp G.K., Mennella J.A. Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009;48(Suppl 1):S25–S30. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31819774a5.
22. Mennella J.A., Jagnow C.P., Beauchamp G.K. Prenatal and postnatal flavor learning by human infants. *Pediatrics.* 2001;107(6):E88. DOI: 10.1542/peds.107.6.e88.
23. Wadhwa D., Capaldi Phillips E.D., Wilkie L.M. Teaching children to like and eat vegetables. *Appetite.* 2015;93:75–84. DOI: 10.1016/j.appet.2015.06.016.
24. Lange C., Visalli M., Jacob S. et al. Maternal feeding practices during the first year and their impact on infants' acceptance of complementary food. *Food Qual. Prefer.* 2013;29(2):89–98. DOI: 10.1016/j.foodqual.2013.03.005.
25. Hausner H., Nicklaus S., Issanchou S. et al. Breastfeeding facilitates acceptance of a novel dietary flavour compound. *Clin. Nutr.* 2010;29(1):141–148. DOI: 10.1016/j.clnu.2009.11.007.
26. Scholtens S., Brunekreef B., Smit H.A. et al. Do differences in childhood diet explain the reduced overweight risk in breastfed children? *Obesity.* 2008;16(11):2498–503. DOI: 10.1038/oby.2008.403.
27. Soldateli B., Vigo A., Giugliani E.R.J. Effect of pattern and duration of breast feeding on the consumption of fruits and vegetables among preschool children. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148357. DOI: 10.1371/journal.pone.0148357.
28. Perrine C.G., Galuska D.A., Thompson F.E., Scanlon K.S. Breastfeeding duration is associated with child diet at 6 years. *Pediatrics.* 2014;134(Suppl 1):S50–S55. DOI: 10.1542/peds.2014-06461.
29. De Lauzon-Guillain B., Jones L., Oliveira A. et al. The influence of early feeding practices on fruit and vegetable intake among preschool children in 4 European birth cohorts. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013;98(3):804–812. DOI: 10.3945/ajcn.112.057026.
30. Okubo H., Miyake Y., Sasaki S. et al. Feeding practices in early life and later intake of fruit and vegetables among Japanese toddlers: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Public. Health. Nutr.* 2016;19(4):650–657. DOI: 10.1017/S1368980015001779.
31. Gerrish C.J., Mennella J.A. Flavor variety enhances food acceptance in formula-fed infants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001;73(6):1080–1085. DOI: 10.1093/ajcn/73.6.1080.
32. Mennella J.A., Trabulsi J.C. Complementary foods and flavor experiences: setting the foundation. *Ann. Nutr. Metab.* 2012;60(Suppl 2):40–50. DOI: 10.1159/000335337.
33. Savage J.S., Fisher J.O., Birch L.L. Parental influence on eating behavior: conception to adolescence. *J. Law. Med. Ethics.* 2007;35(1):22–34. DOI: 10.1111/j.1748-720X.2007.00111.x.
34. Benton D. Role of parents in the determination of the food preferences of children and the development of obesity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004;28(7):858–869. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802532.
35. Sullivan S.A., Birch L.L. Pass the sugar, pass the salt: experience dictates preference. *Dev. Psychol.* 1990;26(4):546–551. DOI: 10.1037/0012-1649.26.4.546.
36. Birch L.L., Marlin D.W., Rotter J. Eating as the "means" activity in a contingency: effects on young children's food preference. *Child. Dev.* 1984;55(2):43. DOI: 10.2307/1129954.
37. Galloway A.T., Fiorito L.M., Francis L.A., Birch L.L. 'Finish your soup': counterproductive effects of pressuring children to eat on intake and affect. *Appetite.* 2006;46(3):318–323. DOI: 10.1016/j.appet.2006.01.019.
38. Corsini N., Slater A., Harrison A. et al. Rewards can be used effectively with repeated exposure to increase liking of vegetables in 4–6-year-old children. *Public. Health. Nutr.* 2013;16(5):942–951. DOI: 10.1017/S1368980011002035.
39. Cooke L.J., Chambers L.C., Añez E.V., Wardle J. Facilitating or undermining? The effect of reward on food acceptance. A narrative review. *Appetite.* 2011;57(2):493–497. DOI: 10.1016/j.appet.2011.06.016.
40. Harris G. Development of taste and food preferences in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 May;11(3):315–319. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282f9e228.
41. DeCosta P., Møller P., Frøst M.B., Olsen A. Changing children's eating behaviour — A review of experimental research. *Appetite.* 2017;113:327–357. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.004.
42. McGinnis J.M., Gootman J.A., Kraak V.I. *Food Marketing to Children and Youth: Threat or Opportunity?* Washington, DC: The National Academies Press. 2006.
43. Gantz W., Schwartz N., Angelini J.R., Rideout V. *Food for Thought: Television Food Advertising to Children in the United States.* Menlo Park, CA: Kaiser Family Foundation, 2007.
44. Borzekowski D.L., Robinson T.N. The 30-second effect: an experiment revealing the impact of television commercials on food preferences of preschoolers. *J. Am. Diet. Assoc.* 2001;101(1):42–46. DOI: 10.1016/S0002-8223(01)00012-8.
45. Roberto C.A., Baik J., Harris J.L., Brownell K.D. Influence of licensed characters on children's taste and snack preferences. *Pediatrics.* 2010;126(1):88–93. DOI: 10.1542/peds.2009-3433.
46. McNeal J.U. *The Kids Market: Myths and Realities.* Paramount Market Publishing; 1999.
47. Falbe J., Thompson H.R., Becker C.M. et al. Impact of the Berkeley Excise Tax on Sugar-Sweetened Beverage Consumption. *Am. J. Public. Health.* 2016;106(10):1865–1871. DOI: 10.2105/AJPH.2016.303362.
48. Harnack L., Oakes J.M., Elbel B. et al. Effects of Subsidies and Prohibitions on Nutrition in a Food Benefit Program: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1610–1618. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.5633.
49. Afshin A., Peñalvo J.L., Del Gobbo L. et al. The prospective impact of food pricing on improving dietary consumption: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(3):e0172277. DOI: 10.1371/journal.pone.0172277.

НОВИНКА



ФРУКТОВЫЕ КУСОЧКИ

натуральные фруктовые
сладости
для детей без добавленного
сахара*.

- Альтернатива сладостям и конфетам для детей старше 12 месяцев.
- Не содержит добавленного сахара, красителей.
- В составе натуральные фруктовые пюре – богаты пищевыми волокнами, органическими кислотами.
- Содержат сахара природного происхождения и натуральный пектин.



* Необходима консультация педиатра. Информацию о возрастных ограничениях смотрите на индивидуальной упаковке продукта. На правах рекламы.

50. Cogswell M.E., Gunn J.P., Yuan K. et al. Sodium and sugar in complementary infant and toddler foods sold in the United States. *Pediatrics*. 2015;135(3):416–423. DOI: 10.1542/peds.2014-3251.

Сведения об авторах:

¹Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, ORCID iD 0000-0003-4200-4598;

¹Дмитриева Юлия Андреевна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. Г.Н. Сперанского, ORCID iD 0000-0003-0668-7336;

²Мачнева Елена Борисовна — к.м.н., врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга, ORCID iD 0000-0003-2395-4045;

³Цуцаева Анна Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, ORCID iD 0000-0002-9524-8724.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 119571, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117.

³ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

Контактная информация: Мачнева Елена Борисовна, e-mail: lena.machneva@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 25.02.2020.

About the authors:

¹Irina N. Zakharova — MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Head of G.N. Speranskiy Department of Pediatrics with the Course of Polyclinic Pediatrics, ORCID iD 0000-0003-4200-4598;

¹Yuliya A. Dmitrieva — MD, PhD, Associate Professor of G.N. Speranskiy Department of Pediatrics with the Course of Polyclinic Pediatrics, ORCID iD 0000-0003-0668-7336;

²Elena B. Machneva — MD, PhD, hematologist of the Department of Bone Marrow Transplantation, ORCID iD 0000-0003-2395-4045;

³Anna N. Tsutsaeva — MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-9524-8724.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation.

²Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University. 117, Leninskiy avenue, Moscow, 119571, Russian Federation.

³Stavropol State Medical University. 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation.

Contact information: Elena B. Machneva, e-mail: lena.machneva@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 25.02.2020.

Теоретические и практические подходы к организации психопрофилактической работы с детским населением первых лет жизни

Г.В. Козловская, Л.Ф. Кремнева, М.А. Калинина, М.В. Иванов

ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время отмечается рост частоты психической патологии в детской популяции. За последние 20 лет изменилась и структура психической патологии: на первый план вышли расстройства аутистического спектра, в т. ч. инвалидизирующие формы заболевания. Результаты эпидемиологических исследований указывают на увеличение группы риска психических расстройств на фоне уменьшения группы нормы. Психогенные факторы имеют первостепенное значение в развитии тех или иных отклонений в психическом здоровье детей. Среди них основное место занимает формирование диады «мать — дитя». В статье, опираясь, в частности, на основополагающие работы отечественных исследователей, подробно освещаются вопросы формирования оптимального варианта психологического компонента гестационной доминанты, составляющей готовности женщины к материнству, — одного из главных приоритетов ранней психопрофилактики. Выделены группы риска развития психической патологии у детей раннего возраста в зависимости от воздействующих факторов: дети с остаточными церебральными отклонениями вследствие органического поражения центральной нервной системы, дети с проявлениями шизотипического диатеза или другой генетической патологии и дети, находящиеся в депривационных условиях жизни. Сформулированы основные принципы организации психопрофилактической помощи детям — первичной, вторичной и коррекционной. Обоснована необходимость создания специализированных служб ранней психопрофилактической помощи для охраны психического здоровья детей и снижения у них уровня психической патологии, смягчения депривационных нарушений. Подчеркнута необходимость возобновления функционирования психолого-медико-социальных центров, гармонизации дошкольного и школьного образования в виде разукрупнения групп, а также указано на нецелесообразность инклюзивного образования.

Ключевые слова: психическая патология, ранний детский возраст, группа риска, депривация, шизотипический диатез, психопрофилактика.

Для цитирования: Козловская Г.В., Кремнева Л.Ф., Калинина М.А., Иванов М.В. Теоретические и практические подходы к организации психопрофилактической работы с детским населением первых лет жизни. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):126–131. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-126-131.

Theoretical and practical approaches to the organization of psychopreventive care in early childhood

G.V. Kozlovskaya, L.F. Kremneva, M.A. Kalinina, M.V. Ivanov

Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The growing prevalence of diagnosed mental health conditions in children is currently reported. Morbidity structure has changed over the last two decades as autism spectrum disorders including debilitating ones have come to the fore. Epidemiological study outcomes demonstrate an increased risk of mental disorders as compared with good mental health. Psychogenic factors are of crucial importance for the development of certain mental health conditions in children. Among them, the development of mother-child dyad is particularly important. This article reviews fundamental articles by domestic authors and describes in detail the development of optimal psychological component of gestational dominance that prepares a woman for maternity being one of the top priorities of early psychoprophylaxis. Toddlers who are at higher risk for mental disorders are categorized into groups depending on contributing factors, i.e., children with residual cerebral abnormalities due to the organic lesion of the central nervous system, children with manifestations of schizotypic diathesis or other genetic disorders, and deprived children. Major principles of the organization of primary, secondary, and corrective psychopreventive care in children are addressed. Specialized services for early psychopreventive care to support mental health and to reduce the prevalence of mental disorders and the severity of deprivation disorders in children are required. The paper also highlights the need for reopening of psychological medical social centers and harmonizing preschool and school education through the disaggregation of groups and classes. Finally, the authors declare that inclusive education is unreasonable.

Keywords: mental disorders, early childhood, risk group, deprivation, schizotypic diathesis, psychoprophylaxis.

For citation: Kozlovskaya G.V., Kremneva L.F., Kalinina M.A., Ivanov M.V. Theoretical and practical approaches to the organization of psychopreventive care in early childhood. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):126–131. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-126-131.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Вследствие роста частоты психической патологии в детской популяции начиная с первых лет жизни особенно актуальным становится вопрос о предупреждении (профилактике, в т. ч. первичной) психических нарушений и охраны психического здоровья детей в целом, начиная с антенатального периода жизни ребенка.

СОСТОЯНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

По данным последних эпидемиологических исследований заболеваемости психическими расстройствами детского населения (в среднем по экстенсивным показателям) в сравнении с данными 1990–2000-х годов, частота психической патологии увеличилась с 15,5% до 19,0% [1]. Группа риска по психическим расстройствам выросла с 35,0% до 57,0%, а группа нормы уменьшилась с 49,5% до 25,8% [1]. Изменилась и структура психических нарушений. Значительное место заняли расстройства аутистического спектра: тяжелые, инвалидизирующие формы аутизма составили 12,6%, инфантильные психозы — 6,1% (в целом 18,7%) [1]. Кроме того, по нашим данным, в числе пограничных психических нарушений состояния риска аутистических расстройств составили 13,8% [2].

В популяции детей первых лет жизни психические нарушения эндогенного происхождения выдвинулись на одно из первых мест в ряду психической патологии, но кроме этого имеется и группа риска по психическим заболеваниям [3], обусловленным генетическими, церебрально-органическими и психогенными факторами. Последние, как и ранее, представлены в большинстве (более 90%). Это объясняется тем, что психогенное воздействие имеет место при наличии всех трех групп факторов и накладывает свои особенности на возникающие психические отклонения.

МАТЕРИНСКО-ДЕТСКИЕ ОТНОШЕНИЯ В РАННЕМ ВОЗРАСТЕ — ОСНОВА ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Психогенные факторы складываются из различных экзогенных психологических вредностей, среди которых в раннем детстве основное место принадлежит искажению детско-родительских или материнско-детских отношений в системе «мать — дитя». Нарушения материнского поведения обуславливают такой психогенный феномен, как психическая депривация, которая, как известно, вызывает различные специфические (депривационные) расстройства у человека, особенно в детском возрасте [4–8].

Есть мнение, что система «мать — дитя» начинает формироваться с дошкольного возраста девочки и далее до периода отрочества, юности, при благоприятных условиях закладываются желание иметь потомство и база для формирования гармоничной системы «мать — дитя». В то же время многие жизненные факторы не способствуют гармоничности этого процесса [8, 9].

Следует отметить, что в настоящее время женщина на пороге материнства нередко оказывается неосведомленной об элементарных особенностях психофизического развития ребенка и своих функциях по уходу за ним, об особенностях его воспитания (общения, способов охраны его психического здоровья и др.). В силу этого подготовка женщины к материнству не должна ограни-

чиваться обучением ее правильному образу жизни в период беременности и правилам физического ухода за ребенком после его рождения, режиму его кормления, сна и бодрствования. В систему подготовки необходимо ввести определенные представления о развитии у ребенка эмоциональной и коммуникативной сфер, способах общения с ним. Причем последнее необходимо начинать еще до его рождения, со II–III триместра внутриутробной жизни. Понятно, что в данном случае требуется высококвалифицированная психологическая помощь, которую необходимо оказывать на этапах беременности, родов и в период младенчества, обучать мать ребенка понимать его и взаимодействовать с ним.

На этапе беременности в коррекцию материнского поведения входят оптимизация ценностной оценки ребенка матерью и семьей в целом, тренинг взаимодействия с внутриутробным ребенком, формирование положительного эмоционального настроя по отношению к беременности, а на первых ее этапах терпимого отношения к возможным субъективно неприятным ощущениям (например, связанным с начальным токсикозом).

Известно, что эмоциональное состояние матери влияет на течение беременности и родов. Оптимистический настрой способствует их нормальному течению, уменьшает риск осложнений, стимулирует формирование оптимального варианта психологического компонента гестационной доминанты [8, 10]. Последняя способствует благополучному вынашиванию плода, формированию психологической готовности к материнству, обеспечивает адекватную внутреннюю материнскую позицию (ребенок желанен, мать общается с ним как мысленно, так и вслух, радуется ему, слушает «вместе с ним» музыку, фантазирует о его будущем и в то же время конструктивно решает возникающие проблемы и т. п.).

К сожалению, далеко не всегда эмоциональное состояние матери способствует формированию оптимального отношения к беременности и будущему ребенку. Отклоняющийся от оптимального типа психологический компонент гестационной доминанты, неблагоприятный ее вариант (гипогестогнозический, эйфорический, тревожный и др.) [10], сказывается как на течении беременности, родов, так и в период новорожденности младенца на его здоровье и психическом состоянии матери. Это, в частности, послеродовая депрессия или другие психические отклонения пограничного уровня, вплоть до обострения имеющихся психических заболеваний матери. В этот же период проявляется отношение матери к ребенку — принятие его или непринятие в виде явного или неявного отвержения [11, 12].

Известно, что неготовность матери к материнству напрямую связана с увеличением частоты пренатальной патологии (появление гестоза, угроза прерывания беременности, более тяжело протекающие роды, снижение адаптационных возможностей новорожденного и др.) [10]. По данным эпидемиологических исследований, до 60% всех беременностей протекают с осложнениями [13], а до 80% детей первого года жизни [13] имеют симптоматику пре- и постнатальной энцефалопатии в виде тех или иных отклонений в психофизическом развитии ребенка. Постнатальная энцефалопатия, или проявление резидуальной церебральной патологии вследствие морфофункциональной незрелости мозга, обусловлена последствиями нарушений течения беременности и родов [13, 14].

Отсюда понятна важность профилактической работы, направленной на медицинское предотвращение осложненной беременности и родовспоможения, в сочетании с психологической работой, направленной на формирование у женщины психологической готовности к материнству.

Таким образом, формирование оптимального психологического компонента гестационной доминанты, составляющей готовности женщины к материнству, — один из главных приоритетов ранней психопрофилактики [10].

Следующей значимой составляющей психопрофилактики является выстраивание адекватного поведения матери при взаимодействии с ребенком в системе «мать — дитя» [8–10]. На первом году жизни функционирование системы «мать — дитя» обеспечивается двумя составляющими: поведением ребенка и поведением матери. В первые месяцы жизни ребенка, еще до появления у него самосознания, оптимальное функционирование диады «мать — дитя» обеспечивается близостью матери к ребенку, а в последующем ребенок уже сам может активизироваться, чтобы восстановить близость, достичь удовлетворения своих потребностей [9, 10]. Поведение ребенка в норме диктуется протопатическими (инстинктивными) установками, обусловленная первичную «компетентность» ребенка во взаимоотношениях с внешней средой (в основном с матерью), подавая ей соответствующие сигналы о своих потребностях. Мать ребенка со сформированной материнской доминантой, трансформированной из оптимального варианта гестационной доминанты, понимает протопатический язык ребенка и адекватно реагирует на его сигналы — потребность в кормлении, сне, общении и т. д.

В случае психического или физического нездоровья матери или ребенка детско-родительские взаимоотношения нарушаются. Возникает та или иная степень психической депривации (материнской депривации), превращение ребенка в «социального сироту» вследствие заболевания или неполноты компетентности матери, ребенка или их обоих. Материнская депривация порождает разнообразные нарушения психофизического развития ребенка [6, 7, 8, 15], в т. ч. элементы парааутизма (состояния, аналогичные расстройствам аутистического спектра, но обратимые по существу и психогенные по генезу), которые проявляются в уменьшении потребности ребенка в общении с внешней средой.

Следующим немаловажным фактором психопрофилактической работы является повышение компетентности отца (образование триады «мать — отец — дитя») и других членов семьи (референтная группа), принимающих участие в общении с ребенком и, следовательно, в его воспитании. Коррекция психофизических отклонений в поведении и состоянии ребенка как следствия депривации возможна при единстве требований и установлении авторитетной иерархии взрослых, а также при совместных с ребенком игровых действиях.

ПСИХОПРОФИЛАКТИКА В ГРУППАХ РИСКА РАЗВИТИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Уже в первые месяцы жизни детей представляется возможным выделить трех групп риска по возникновению психической патологии: дети с остаточными церебральными отклонениями вследствие органического поражения центральной нервной системы (первая группа), дети с про-

явлениями шизотипического диатеза (ШД) или другой генетической патологии (вторая группа) и дети, находящиеся в депривующих условиях жизни (третья группа).

Дети из *первой группы* (с органической церебральной патологией) нередко имеют отклонения от поведенческих стандартов нормы, что затрудняет взаимоотношения в системе «мать — дитя». Поэтому психопрофилактическая работа в данной группе детей состоит из комплекса первичных мероприятий по коррекции системы детско-материнских взаимоотношений. Эти мероприятия направлены на уменьшение психогенной роли депривации, вызванной неумелым поведением матери, и заключаются в объяснении особенностей поведения ребенка с данной патологией и обучении матери поведению с ним. Другая часть психопрофилактической работы в этой группе относится к вторичной профилактике — медицинской, лечебной, направленной на терапию резидуальной церебральной патологии младенца.

Вторая группа детей (с ШД) требует также комплексного психопрофилактического воздействия. ШД — генетически обусловленный специфический психоневрологический симптомокомплекс раннего возраста, отражающий наличие генетической предрасположенности к расстройствам шизофренического спектра, характерный для незаболевших лиц [3, 14, 16]. Симптомы ШД по степени выраженности колеблются от отдельных специфических стигм до форпост-симптомов психоза, которые еще не свидетельствуют о начале заболевания, являясь всего лишь его предвестниками, и проходят бесследно [3, 11, 12]. Развитие детей с ШД протекает со специфическими особенностями, основными среди которых являются признаки расщепления (схизиса) в различных сферах организма (вегетативной, неврологической [13, 14, 17–19] и, обязательно, в сфере психических функций). Для такого развития характерно сочетание (сосуществование), с одной стороны, развитых или даже опережающих в развитии отдельных функций и, с другой стороны, отставания других функций в первые месяцы жизни ребенка. Например, игра выглядит как примитивное манипулирование с разбрасыванием игрушек, характерное для возраста 7–8 мес., или выстраивание их в горизонтальные и вертикальные ряды вокруг себя. При этом детям доступно сложное конструирование пазлов или конструкций Lego; или, например, владение навыками самообслуживания и одновременно неумение выполнить элементарные действия при приеме пищи, одевании, гигиенических отправлениях; или сочетание лепетной и развитой речи и т. п. Кроме того, для ШД характерен дефицит эмоциональных реакций и общения. Ребенок не радуется встрече с близкими, матерью, чему-то новому, не смотрит в глаза, не просится на руки, чаще всего отстранен от окружающего, существует как бы сам по себе, улыбается редко, мимолетно и безадресно. Такое поведение ребенка непонятно родным, при этом нередко мать обвиняют в неправильном воспитании, что порождает напряженность во внутрисемейных отношениях. Моторика в таких случаях также может развиваться своеобразно, с нарушением последовательности формирования двигательных навыков (например, полное отсутствие периода ползания, развитие мелкой моторики раньше крупной, нередко вычурная походка — «на цыпочках») [3, 12, 17].

В неврологическом статусе наблюдаются мягкие нелокализованные неврологические знаки (ННЗ), как называют

их С. Медник, А.В. Горюнова, Г.Н. Шимонова [13, 14, 20], и также относимые к предикторам шизофрении, т. е. без наличия текущего болезненного процесса. В их числе — специфические движения глазных яблок, гипомимия и парамимия, мышечная гипотония, редукция поструральных рефлексов, хореоатетоз пальцев, преходящие парезы конечностей и др. ННЗ могут наблюдаться кратковременно в виде отдельных симптомов или комплексно, спонтанно редуцироваться и возникать вновь при неблагоприятных изменениях среды или состояния ребенка.

Таким образом, психоневрологический статус ребенка с ШД представляет сложный симптомокомплекс. Он включает в себя различные психические расстройства и генетически обусловленные отклонения развития от нормы, не являющиеся болезнью, а представляющие собой почву [3, 13–15], на которой могут возникать спонтанно или запускаться депривационно различные психические расстройства. Ребенок с ШД в силу эмоционального и коммуникативного дефицита сам нарушает функционирование системы «мать — дитя». Потому на фоне ШД наблюдаются психические дисфункции в виде кратковременных и пролонгированных пограничных неврозоподобных или психопатоподобных нарушений — двигательных стереотипий, расстройств сна, пищевого поведения, страхов и др. Иногда могут развиваться и эпизоды психотических нарушений — ночные бдения, протопатические (панические) страхи, бредоподобное сверхценное фантазирование и др. [3].

Первичную психопрофилактическую работу с данной группой детей необходимо строить также двояко: как вторичную профилактику, сочетая медицинскую психоневрологическую помощь при плюс-симптоматике на фоне ШД, и как активную психологическую стимуляцию дефицитарных и сохранных психических функций. Психопрофилактическая работа необходима в целях смягчения депривационных условий воспитания ребенка и должна сочетаться с обучением матери навыкам взаимодействия с ребенком, имеющим психические отклонения в развитии, в конечном итоге для гармонизации системы «мать — дитя».

Третья группа (депривационная) объединяет детей с различными формами психической депривации: социальной, сенсорной, эмоциональной, детей, находящихся в условиях физического и жестокого обращения и, прежде всего, материнской депривации («социального сиротства») [4, 6], а также в условиях нарушенной системы «мать — дитя» [8, 9]. Депривационный симптомокомплекс также имеет ряд специфических особенностей и динамику расстройств. Это — скрытая, соматовегетативная и другого типа депривационная депрессия; двигательные стереотипии как эквиваленты дефицита воздействий окружающей среды; парааутистическое поведение; задержка психического и физического развития; формирование дефицитарной личности с расстройством феномена привязанности, эмоционально-волевым дефицитом, инфантилизмом и, особенно, социальной незрелостью [3, 6, 8, 15].

В этой группе психопрофилактика должна быть направлена на редукцию депривационного фактора, гармонизацию диадитической системы, коррекцию материнского поведения или создание имитации детско-материнских взаимодействий. Эта форма профилактической работы относится прежде всего к первичной профилактике, но остается актуальной и при проведении вторичной пси-

хопрофилактики (терапевтической), при наличии в статусе ребенка депривационных расстройств.

Все виды психопрофилактики (первичная, вторичная — лечебная и третичная — коррекционная, реабилитационная, а в ряде случаев и абилитационная) должны опираться на основополагающие интрапсихические структуры психики, что особенно значимо в раннем периоде жизни человека. Психическая активность (в понимании Л.С. Выготского) [21], любознательность (творческая поисковая активность), инстинкт свободы, мотивация действия, эффект результативности, движение к успеху через неуспех (преодоление), установка на адекватный эмоциональный резонанс — все это лежит в основе компетентности ребенка в его стремлении к освоению мира в целом [4, 21, 22].

Кроме того, профилактическую работу в детском возрасте, по мнению известного отечественного детского психолога О.В. Баженовой [22], необходимо проводить даже в условиях изначально поврежденного онтогенеза, особенно раннего. Работа строится по следующим основным направлениям:

- 1) уменьшение действия повреждающего фактора — лечение, коррекция (гармонизация) среды или изъятие ребенка из психогенной среды;
- 2) при невозможности изменения среды или излечения ребенка — изменение отношения близких к воздействию фактора среды и/или к дисфункциональному состоянию ребенка;
- 3) стимуляция развития как сохранных, так и искаженных функций для оптимизации психофизического развития в целом;
- 4) уважительное отношение к ребенку, учет его собственных устремлений с одновременной их коррекцией и гармонизацией;
- 5) терпеливая, настойчивая, эмоционально положительно окрашенная коррекционная работа, установка на успешный результат [4, 22].

Следует подчеркнуть, что профилактическая работа в каждой из указанных трех групп детей требует: знания особенностей психологии конкретного ребенка и детско-родительских отношений в семье; определения выраженности того или иного повреждающего онтогенез фактора; планирования комплексной профилактической работы для бригады специалистов — педиатра, невролога, детского психиатра в их тесной преемственности и группы психологов, знакомых с ранней психологией, а также с психотерапией взрослых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимость формирования службы ранней психопрофилактической помощи в структуре ранней специализированной психиатрической помощи для охраны психического здоровья детей и снижения уровня пораженности психической патологией в детской популяции очевидна. Такое направление, как микропсихиатрия, в нашей стране стало развиваться относительно недавно, прежде всего в ФГБУ НЦПЗ. Подготовка и обучение специалистов в данной области в масштабе государства пока не организованы, чем объясняется малое количество работ по указанной тематике. Большинство из них опубликованы относительно давно, но считаются основополагающими.

Между тем задачи ранней психопрофилактики огромны. Необходимо создание специализированных служб на стыке психоневрологии и общей педиатрической и акушерской помощи при женских консультациях и роддомах — для будущих матерей и родильниц, а также служб (кабинетов) в детских поликлиниках, дошкольных учреждениях — для детей с психологическими отклонениями. Целесообразно создание и психологических консультаций для матерей, где они могли бы пройти обучение адекватному взаимодействию с проблемным ребенком. Все перечисленные виды медико-психологической помощи целесообразно объединить в единую структуру по типу детских центров медико-психологического сопровождения. Опыт работы таких учреждений есть. Они действовали в 1990-х годах и были расформированы в 2010-х. Настоящее состояние психического здоровья детского населения настоятельно требует возобновления работы таких структур.

Кроме того, необходимо выделить важнейшие направления в общем и психическом оздоровлении подрастающего поколения (социальной психопрофилактике).

Первое — направить внимание общества и государственных органов на гармонизацию дошкольного и школьного образования. Для этого следует уменьшить количество детей в группах дошкольного воспитания и классах школы в соответствии с нормативами 1920–1960 годов (не более 20 детей в группе, классе для здоровых детей и 7–8 в группах детей с отклонениями в развитии, как уже было в нашей стране).

Второе — утвердить нецелесообразность инклюзивного образования, совмещения в процессе обучения или дошкольного пребывания здоровых и нездоровых (особенно психически нездоровых) детей. Как показывает научно обоснованный зарубежный и отечественный опыт, данное совмещение не件зно для обеих групп детей, несмотря на помощь сопровождающих лиц.

Литература

1. Козловская Г.В. Психиатрия раннего возраста: клинические аспекты, профилактика, организация помощи, перспективы. В сб. матер. Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора М.Ш. Вроно «Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков». М.; 2018.
2. Симашкова Н.В., Иванов М.В., Козловская Г.В. и др. Предварительные результаты эпидемиологического скрининга риска возникновения нарушений психического развития у детей раннего возраста в России (данные за 2017 г.). В сб.: Психиатрическая наука в истории и перспективе. Матер. Юбилейной Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья. 2019.
3. Козловская Г.В., Калинина М.А. Шизотипический диатез в раннем возрасте как предиктор шизофрении. Психиатрия. 2013;4(60):2731.
4. Марголина И.А., Платонова Н.В., Иванов М.В., Козловская Г.В. Проблема внутрисемейного физического и сексуального насилия над детьми. Диагностика, клиника и коррекция: пособие для специалистов. М.: Медицинское информационное агентство; 2019.
5. Berthelot N., Paccalet Th., Gilbert E. et al. Childhood Abuse and Neglect may induce deficits in cognitive precursors of psychosis in high-risk children. J Psychiatry Neurosci. 2015;40(5):336–342. DOI: 10.1503/jpn. 140211/.
6. Проселкова М.О. Особенности психического здоровья детей-сирот (возрастной и динамической аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1996.
7. Голубева Н.И., Калинина М.А., Козловская Г.В. Депривующее влияние материнской депрессии на структуру и тяжесть депрессии у детей раннего возраста. Психиатрия. 2015;3(67):22–27.
8. Римашевская Н.В., Кремнева Л.Ф. Психическое развитие детей раннего возраста при нарушениях материнского поведения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003;3(2):19–24.
9. Филиппова Г.Г. Психология материнства: учеб. пособие. М.: Изд-во Института психотерапии; 2002.
10. Добряков И.В. Перинатальная психология. СПб.: Питер; 2010.
11. Torbeyns M., Claes S., Morrens M., Hompes T. Prenatal psychological stress and the development of affective disorders in children: literature review. Tijdschr Psychiatr. 2018;60(10):699–709.

12. Leclere Ch., Viaux S., Avril M. et al. Why Synchrony Matters during Mother-Child Interactions: A Systematic Review. PloS One. 2014;9(12):e113571. DOI: 10. 1371/journal.pone.0113571.
13. Шимонова Г.Н., Козловская Г.В., Калинина М.А. Вегетативный статус и его особенности у детей раннего возраста с расстройствами аутистического спектра. Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2018;18(3):4–14.
14. Горюнова А.В. Неврологические предшественники и маркеры предрасположенности к шизофрении (проспективное исследование детей раннего возраста из группы высокого риска по шизофрении): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
15. Калинина М.А., Козловская Г.В., Королева Т.Н. Депрессивные состояния в раннем возрасте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1997;8:8–12.
16. Ануфриев А.К., Козловская Г.В. Изучение шизотипического дизонтогенеза у детей раннего возраста групп высокого риска по эндогенным психозам. XI съезд невропатологов, психиатров и нейрохирургов Латвийской ССР: тезисы докладов. Рига; 1985.
17. Halayem S., Hammami M., Fakhfakh R. et al. [Adaptation and validation of the neurological soft sign's scale of Krebs et al. to children]. Encephale. 2017;43(2):128–134. DOI: 10.1016/j.encep.2016.02.018.
18. Manschreck T.C., Chun J., Merrill A.M. et al. Impaired Motor Performance in Adolescents at Familial High-Risk for Schizophrenia. Schizophr Res. 2015;168(1–2):44–49. DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.013.
19. Иванов М.В. Пространственные представления у детей и юношей с расстройствами шизофренического спектра. Известия Пензенского гос. пед. ун-та им. В.Г. Белинского. Гуманитарные науки. 2012;28:1245–1248.
20. Hameed M.A., Lingam R., Zammit S. et al. Trajectories of Early Childhood Developmental Skills and Early Adolescent Psychotic Experiences: Findings from the ALSPAC UK Birth Cohort. Front Psychol. 2017;8:2314. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.02314.
21. Выготский Л.С. Развитие высших психических функций. М.; 1960.
22. Козловская Г.В., Баженова О.В. Микросихиатрия и возможности коррекции психических расстройств в младенчестве. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1995;5:48–51.

References

1. Kozlovskaya G.V. Psychiatry of early age: clinical aspects, prevention, organization of care, prospects. In the collection of materials of the All-Russian scientific-practical conference with international participation, dedicated to the 100th anniversary of the birth of Professor M.Sh. Vrono "Clinical, biological, psychological and social aspects of mental disorders in children and adolescents". M.; 2018 (in Russ.).
2. Simashkova N.V., Ivanov M.V., Kozlovskaya G.V. et al. Preliminary results of epidemiological screening of the risk of mental disorders in young children in Russia (data for 2017). In the collection: Psychiatric science in history and perspective. Materials of the Anniversary All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation dedicated to the 75th anniversary of the Scientific Center for Mental Health. 2019 (in Russ.).
3. Kozlovskaya G.V., Kalinina M.A. Early schizotypic diathesis as a predictor of schizophrenia. Psychiatry. 2013;4(60):27–31 (in Russ.).
4. Margolina I.A., Platonova N.V., Ivanov M.V., Kozlovskaya G.V. The problem of intra-family physical and sexual abuse of children. Diagnosis, clinic and correction: A manual for specialists. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2019 (in Russ.).
5. Berthelot N., Paccalet Th., Gilbert E. et al. Childhood abuse and neglect may induce deficits in cognitive precursors of psychosis in high-risk children. J Psychiatry Neurosci. 2015;40(5):336–342. DOI: 10.1503/jpn. 140211/.
6. Proselkova M.O. Features of the mental health of children — orphans (age and dynamic aspects): thesis. M.; 1996 (in Russ.).
7. Golubeva N.I., Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V. The depriving effect of maternal depression on the structure and severity of depression in young children. Psychiatry. 2015;3(67):22–27 (in Russ.).
8. Rimashevskaya N.V., Kremneva L.F. Mental development of young children with impaired maternal behavior. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2003;3(2):19–24 (in Russ.).
9. Filippova G.G. The Psychology of Maternity: A Study Guide. M.: Publishing house of the Institute of Psychotherapy; 2002 (in Russ.).
10. Dobryakov I.V. Perinatal Psychology. St. Petersburg: Peter; 2010 (in Russ.).
11. Torbeyns M., Claes S., Morrens M., Hompes T. Prenatal psychological stress and the development of affective disorders in children: literature review. Tijdschr Psychiatr. 2018;60(10):699–709.
12. Leclere Ch., Viaux S., Avril M. et al. Why Synchrony Matters during Mother-Child Interactions: A Systematic Review. PloS One. 2014;9(12):e113571. DOI: 10. 1371/journal.pone.0113571.
13. Shimonova G.N., Kozlovskaya G.V., Kalinina M.A. Vegetative status and its features in young children with autism spectrum disorders. Mental health of children and adolescents. 2018;18(3):4–14 (in Russ.).
14. Goryunova A.V. Neurological precursors and markers of predisposition to schizophrenia (a prospective study of young children from the high-risk group for schizophrenia): thesis. M.; 1985 (in Russ.).
15. Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V., Koroleva T.N. Depressive conditions at an early age. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 1997;8:8–12 (in Russ.).

16. Anufriev A.K., Kozlovskaya G.V. The study of schizotypic dysontogenesis in young children at high risk for endogenous psychoses. XI Congress of Neuropathologists, Psychiatrists and Neurosurgeons of the Latvian SSR. Abstracts of reports. Latvia, Riga. 1985 (in Russ.).
17. Halayem S., Hammami M., Fakhfakh R. et al. [Adaptation and validation of the neurological soft sign's scale of Krebs et al. to children]. *Encephale*. 2017;43(2):128–134. DOI: 10.1016/j.encep.2016.02.018/.
18. Manschreck T.C., Chun J., Merrill A.M. et al. Impaired Motor Performance in Adolescents at Familial High-Risk for Schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;168(1–2):44–49. DOI: 10.1016/j.schres.2015.06.013.
19. Ivanov M.V. Spatial representations in children and youth with schizophrenic spectrum disorders. *Izvestia Penzinskogo Pedagogicheskogo Universiteta imeni V.G. Belinskogo. Humanitarian sciences*. 2012;28:1245–1248 (in Russ.).
20. Hameed M.A., Lingam R., Zammit S. et al. Trajectories of early childhood developmental skills and early adolescent psychotic experiences: Findings from the ALSPAC UK birth cohort. *Front Psychol*. 2017;8:2314. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.02314.
21. Vygotsky L.S. The development of higher mental functions. M.; 1960 (in Russ.).
22. Kozlovskaya G.V., Bazhenova O.V. Micropsychiatry and the possibility of correction of mental disorders in infancy. *S.S. Korsakov Journal of Neuropathology and Psychiatry*. 1995;5:48–51 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Козловская Галина Вячеславовна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела детской психиатрии, психиатр, ORCID iD 0000-0001-6299-1450;

Калинина Марина Анатольевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела детской психиатрии, психиатр, ORCID iD 0000-0003-2216-3989;

Кремнева Лидия Федоровна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела детской психиатрии, психиатр, ORCID iD 0000-0001-8559-6402;

Иванов Михаил Владимирович — к.п.н., старший научный сотрудник, психолог, ORCID iD 0000-0002-3853-4345.

ФГБУН НЦПЗ. 115552, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Контактная информация: Калинина Марина Анатольевна. e-mail: detotdel@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.11.2019.

About the authors:

Galina V. Kozlovskaya — MD, PhD, Professor, principal researcher of the Division of Child Psychiatry, ORCID iD 0000-0001-6299-1450;

Marina A. Kalinina — MD, PhD, leading researcher of the Division of Child Psychiatry, ORCID iD 0000-0003-2216-3989;

Lidiya F. Kremneva — MD, PhD, senior researcher of the Division of Child Psychiatry, ORCID iD 0000-0001-8559-6402;

Mikhail V. Ivanov — MD, PhD, senior researcher of the Division of Child Psychiatry, ORCID iD 0000-0002-3853-4345.

Mental Health Research Center. 34, Kashirskoe road, Moscow, 115552, Russian Federation.

Contact information: Marina A. Kalinina. e-mail: detotdel@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 11.11.2019.

Маркеры патологического течения перинатального периода у детей с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом

Е.И. Малинина¹, О.А. Рычкова¹, Т.В. Чернышева²

¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, Россия

²Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского НИМЦ, Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить особенности течения перинатального периода у детей с антенатально диагностируемым гиперэхогенным внутрисердечным фокусом (ГВФ).

Материал и методы: группы исследования, которые формировали по методу «случай — контроль», были сопоставимы по возрасту, акушерскому и соматическому анамнезу матерей. Критерием включения в первую группу было наличие гиперэхогенного образования в сердце плода, по данным ультразвукового пренатального скрининга, а также наблюдение и рождение ребенка в ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень). Первую группу составили 214 беременных (плодов с ГВФ, впоследствии новорожденных), вторую группу — 107 беременных (плодов без ГВФ, впоследствии новорожденных). Проведен ретроспективный анализ течения антенатального и интранатального периодов развития новорожденных с ГВФ; изучены особенности течения раннего неонатального периода, данные гистологического исследования плацент ($n=69$), результаты аутопсий перинатальных потерь ($n=12$).

Результаты исследования: установлено, что ГВФ, впервые визуализируемые после 20-й нед. гестации, сохранялись после рождения значительно чаще ($p<0,01$) при сочетании нарушений фетоплацентарного кровотока. Изучение антенатального периода выявило более чем у 50% ($p<0,01$) матерей с ГВФ плода патологическое течение беременности. Клинические признаки хронической гипоксии у новорожденных с ГВФ в интранатальном периоде выявлялись в 2 раза чаще ($p=0,029$), чем у детей без ГВФ, при этом ни один ребенок не имел характерных признаков синдрома Дауна, а число недоношенных детей в группах статистически значимо не различалось ($p>0,05$). Между тем только у детей с ГВФ диагностированы врожденные пороки развития различных органов (7,94%) и генерализованная цитомегаловирусная инфекция (1,46%). Постгипоксическую кардиопатию как отражение синдрома дезадаптации со стороны сердечно-сосудистой системы в 3,2 раза чаще регистрировали у новорожденных с ГВФ ($p=0,005$).

Заключение: сочетание ГВФ (размером $2,67\pm 0,9$ мм) с локализацией в левом или правом желудочке сердца плода и других мягких ультразвуковых маркеров, наличие структурных изменений центральной нервной системы и/или системы кровообращения диктуют необходимость обследования беременной на внутриутробные инфекции, а также проведения доплерографии маточных и пуповинных артерий для минимизации риска развития перинатальных катастроф.

Ключевые слова: перинатальный период, гиперэхогенный внутрисердечный фокус, новорожденные, перинатальные потери, врожденная аномалия, постгипоксическая кардиопатия, ультразвуковой маркер.

Для цитирования: Малинина Е.И., Рычкова О.А., Чернышева Т.В. Маркеры патологического течения перинатального периода у детей с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):132–135. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-132-135.

Markers of the pathological course of perinatal period in children with echogenic intracardiac focus

E.I. Malinina¹, O.A. Rychkova¹, T.V. Chernysheva²

¹Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

²Tyumen Cardiology Research Center — branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to describe the course of perinatal period in children with echogenic intracardiac focus (EIF) diagnosed in the antenatal period.

Patients and Methods: in this case-control study, the groups were similar in age, obstetric history, and somatic status of mothers. Group 1 included 214 pregnant women whose fetus (newborn later) was diagnosed with EIF. Inclusion criteria were an echoic focus within the fetal heart (by prenatal ultrasound) as well as pregnancy follow-up and childbirth in the Perinatal Center of Tyumen city. Group 2 included 107 pregnant women whose fetus (newborn later) had no this sonographic sign. Retrospective analysis of the course of antenatal and intranatal periods of newborns with EIF was performed. The course of early neonatal period was described. Placental histology ($n = 69$) and autopsies of perinatal losses ($n=12$) were discussed.

Results: it was demonstrated that EIFs identified for the first time after 20 weeks of gestation persist after delivery much more common ($p<0.01$) when associated with impaired fetoplacental circulation. More than 50% of mothers ($p<0.01$) whose fetuses were diagnosed with EIF had pathological pregnancy. During the delivery, clinical signs of chronic hypoxia in newborns with EIF were identified twice as common as in newborns without EIF ($p=0.029$). Moreover, none of the children had typical signs of Down syndrome while the number of preterm newborns was similar ($p>0.05$). Only newborns with EIF were diagnosed with different types of birth defects (7.94%) and generalized cytomegalovirus infection (1.46%). Hypoxic cardiopathy (that illustrates cardiovascular deadadaptation) was 3.2 times more common in newborns with EIF ($p=0.005$).

Conclusion: combination of EIF (2.67 ± 0.9 mm) localized in the left or right ventricle and other sonographic signs, central nervous system defects and/or cardiovascular abnormalities require screening for perinatal infections as well as uterine and umbilical artery Doppler to minimize the risk of perinatal events.

Keywords: perinatal period, echogenic intracardiac focus, newborns, perinatal losses, congenital anomaly, hypoxic cardiopathy, sonographic sign.

For citation: Malinina E.I., Rychkova O.A., Chernysheva T.V. Markers of the pathological course of perinatal period in children with echogenic intracardiac focus. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):132–135. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-132-135.

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению перинатального периода появился в конце 1960-х гг., когда в рутинную практику врачей разных специальностей вошло ультразвуковое исследование (УЗИ) высокого разрешения, что способствовало выявлению не только грубых аномалий развития того или иного органа, но и малых структурных изменений [1, 2]. Это послужило толчком к совершенствованию методов профилактики, диагностики и терапии различных заболеваний матери, плода и новорожденного и восприятию системы «мать — плацента — плод» как единого организма [3].

В 1990-х гг. работы патоморфологов D.J. Roberts и D. Genest по изучению участков кальцификации папиллярных мышц, или гиперэхогенных внутрисердечных фокусов (ГВФ), у плодов с аномальным кариотипом стали основанием для того, чтобы рассматривать данную ультразвуковую находку как маркер хромосомных аномалий [4–6]. Эти образования при проведении УЗИ совершали колебательные движения подобно прыжкам мяча и были названы «гольфный мяч» [7, 8]. Гипотезы формирования ГВФ неоднократно менялись (от нормального варианта эмбрионального развития клапанно-хордального аппарата до предиктора внутриутробного инфицирования плода), однако до сих пор не существует единого мнения об этом ультразвуковом феномене [9–13].

Цель работы: выявить особенности течения перинатального периода у детей с антенатально диагностируемым ГВФ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее ретроспективное исследование проведено на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (Тюмень). Критерием включения было наличие гиперэхогенного образования в сердце плода, по данным ультразвукового пренатального скрининга. Группы исследования формировали методом «случай — контроль», при этом статистически значимых межгрупповых различий по возрасту, акушерскому и соматическому анамнезу матерей не было. Первую группу составили 214 беременных (плодов с ГВФ, впоследствии новорожденных), вторую группу — 107 беременных (плодов без ГВФ, впоследствии новорожденных). Анализировали течение перинатального периода новорожденных с ГВФ с использованием медицинской документации (ф111/у и ф096/у), результатов инструментального обследования (электрокардиографии, нейросонографии, эхокардиографии (ЭхоКГ), УЗИ органов брюшной полости), а также патоморфологического исследования 69 плацент (34 из первой группы и 35 — из второй) и перинатальных потерь ($n=12$). Не все плаценты подвергались патоморфологическому исследованию, но для настоящего исследования с учетом сформированных групп были отобраны заключения с учетом сходного срока гестации и анамнеза.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета Statistica 7.0, Microsoft

Office Excel 7.0, IBM SPSS 6.0. Для статистической обработки результатов применяли методы описательной статистики, основными характеристиками служили медиана (Me), стандартное отклонение (SD), 95% доверительный интервал (ДИ). Для анализа порядковых переменных использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (U) для двух независимых выборок. Для тестирования межгрупповых различий частот и сравнения качественных показателей в независимых выборках применяли критерий χ^2 . Для выявления корреляционной взаимосвязи двух признаков (силы и направления) применяли ранговый коэффициент корреляции Пирсона (r) и непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для расчетов относительного риска использовали метод логистической регрессии. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что в 11–13 нед. гестации при пренатальном ультразвуковом скрининге диагностируется 6,08% ГВФ, в 20–22 нед. — 84,11%, в 32–34 нед. — 9,81%. Нужно отметить, что все ГВФ, визуализируемые при первом ультразвуковом скрининге, локализовались в левом желудочке и были одиночными, имея средний размер $1,2 \pm 0,1$ мм. В то же время локализация гиперэхогенных образований, диагностируемых во второй половине беременности, была различной, а также отмечались множественные фокусы, размер которых превышал 2 мм. Динамическое наблюдение показало, что к моменту рождения сохраняются лишь 0,46% ГВФ, регистрируемых до 14-й нед., и 24,3% ГВФ, выявляемых впервые после 20-й нед. гестации.

Антенатальное УЗИ выявило, что 1/3 пациентов с ГВФ начиная с 20-й нед. гестации имеют ультразвуковые признаки изменений в плаценте: аномальное прикрепление, кистозные изменения, увеличение/уменьшение количества околоплодных вод, снижение маточно-плацентарного кровотока в целом.

Таким образом, ГВФ визуализируется при ультразвуковом скрининговом исследовании на любом сроке гестации, чаще (до 90,19%) с 9-й по 22-ю нед. беременности. Его обнаружение было сопряжено с нарушениями маточно-плацентарного кровотока ($p=0,033$) и другими малыши ультразвуковыми маркерами хромосомных аномалий в 24,76% случаев ($p<0,001$). Корреляционный анализ изменений показателей биохимического скрининга (повышение уровня α -фетопротеина, характерного для хромосомных aberrаций) и наличия ГВФ не выявил взаимосвязей ($r=0,08$, $p=0,762$). Анализ течения антенатального периода развития детей с ГВФ с помощью методов логической регрессии выявил предикторы его формирования: возраст матери более 27 лет (относительный риск (ОР) 1,6; 95% ДИ 1,14–2,83; $p=0,011$), снижение уровня гемоглобина ниже 110 г/л (ОР 1,65; 95% ДИ 1,03–2,66; $p=0,037$), серопозитивность к цитомегаловирусу (ЦМВ) в титре IgG 1:1600 и более (ОР 3,57;

95% ДИ 1,9–6,6; $p < 0,001$). Осложненное течение беременности имели более 90% матерей исследуемых групп, но спектр осложнений был различен: в первой группе — нарушение маточно-плацентарного кровотока (72,89%), гестоз (43,45%), гестационный пиелонефрит (12,14%) ($p < 0,01$); во второй — угроза прерывания (57,39%), ранний гестоз (24,1%), гипертензия беременных (12%) ($p < 0,01$). Признаки хронической антенатальной гипоксии выявлялись в родах у 28,5% новорожденных с ГВФ ($p = 0,029$).

В ходе гистологического исследования плацент получены достоверные отличия ($p < 0,05$) в микроскопической картине. Так, компенсаторно-приспособительные реакции в плацентах первой группы ($n = 34$, дети с ГВФ) были в 1,5 раза более выраженными ($p = 0,043$), проявлялись в виде укрупнения синцитиальных узлов (что связано с пролиферативной активностью синцитиотрофобласта на фоне хронической гипоксии) и рассматриваются как предиктор неонатальных катастроф. При наличии признаков хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) в стадии компенсации ГВФ, как правило, не визуализировался после рождения, что свидетельствовало о гипоксических изменениях в системе «мать — плацента — плод». Сохраненная и декомпенсированная формы ХФПН, а также признаки антенатального инфицирования.

У 9 плодов помимо гиперэхогенных образований в сердце (в левом желудочке — у 5, в правом желудочке — у 2, в обоих желудочках — у 2), средний размер которых составил $2,67 \pm 0,9$ мм (95% ДИ 2,29–3,05), были выявлены врожденные пороки развития центральной нервной системы (6), мочевой системы (1) и множественные пороки развития (2) без признаков хромосомных aberrаций, что явилось основной причиной прерывания беременности по медицинским показаниям на сроке $25,83 \pm 5,33$ нед. гестации. На аутопсии выявлены полнокровие и отек стромы внутренних органов и сердца. У двух плодов имело место сочетание ГВФ с другими ультразвуковыми маркерами врожденной патологии, причиной их перинатальной гибели стала декомпенсация ХФПН. *Post mortem*: признаки миогенной дилатации правых отделов сердца с нарушением микроциркуляторного кровообращения, фрагментация миокарда, аутолиз внутренних органов. Один ребенок, имевший множественные ГВФ в обоих желудочках сердца, умер в раннем неонатальном периоде; в протоколе вскрытия описана выраженная макро- и микроскопическая патология: распространенный постмиокардиальный очаговый и периваскулярный кардиосклероз, кальциноз эндокарда и миокарда, коронарных артерий, очаги некомпактного миокарда. Выявление очагов кардиосклероза при гистологическом исследовании сердца плода коррелировало с наличием ГВФ в правом желудочке, по данным пренатального ультразвукового скрининга ($r = 0,448$; $p = 0,028$), что подтверждает данные литературы. Обнаружение ГВФ в правом желудочке или множественных ГВФ у плода коррелировало с мужским полом ребенка ($r = 0,447$; $p = 0,028$), для женского пола подобной зависимости не обнаружено ($r = 0,102$, $p = 0,231$). Наличие ГВФ в аутопсийном материале отражает, вероятно, общие процессы нарушения фетоплацентарного кровотока, которые в сочетании с внутриутробной инфекцией плода значительно увеличивают риск формирования врожденной патологии, преимущественно центральной нервной системы и сердечно-сосудистой системы, а также формирования малых аномалий развития в раннем фетальном периоде.

Таким образом, обнаружение у плода сочетания двух или трех ультразвуковых маркеров, одним из которых является ГВФ размером $2,67 \pm 0,9$ мм и более, особенно в правом желудочке, в случае мужского пола плода диктует необходимость антенатального повторного обследования на внутриутробные инфекции, а также проведения доплерографии маточных и пуповинных артерий для снижения риска перинатальных потерь.

При рождении у 214 детей с ГВФ отсутствовали клинические признаки синдрома Дауна либо других хромосомных анеуплоидий. Число недоношенных детей в группах статистически значимо не различалось ($p = 0,431$): 13,55% и 9,34% в первой и второй группе соответственно. Однако детей с признаками синдрома задержки роста плода было больше в первой группе — 17,28% против 8,41% во второй ($p = 0,048$). Постгипоксическую кардиопатию в 3,2 раза чаще диагностировали у детей первой группы (14,95% против 4,67%; $p = 0,005$). Только у детей с ГВФ выявлены врожденные аномалии различных органов и систем (7,94%) и генерализованная ЦМВ-инфекция (1,86%). Спектр врожденных аномалий включал: гидронефроз правой почки (0,46%), пилоростеноз (0,93%), врожденную косолапость (0,46%), газовую дистопию почки (0,93%), аномалию ушной раковины (0,46%), удвоение правой почки (0,93%), урахус (0,46%), дефект межжелудочковой перегородки мышечный (1,40%), дефект межпредсердной перегородки (1,40%), открытый артериальный проток (0,46%) — при всем этом значимых корреляционных взаимосвязей с грубыми аномалиями развития различных систем не установлено ($r = 0,190$; $p = 0,01$).

После анализа данных, полученных инструментальными методами исследования детей с ГВФ, были выделены следующие характерные признаки: а) нарушения проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса — 58,94% ($p < 0,001$); б) нарушения процессов реполяризации желудочков — 56,31% ($p = 0,041$); в) увеличение интервала QT при сохранении величин QTc (корригированного интервала QT, изменение которого говорит об электрической нестабильности миокарда), что может отражать наличие энергодиффицита и дизэлектrolитные нарушения (снижение уровня кальция и магния). Изменения, показанные на ЭхоКГ: а) сохранение ГВФ у 27,89% новорожденных; б) врожденный порок сердца у 3,27% ($p = 1,165$); в) малые аномалии развития сердца как признак соединительнотканых дисплазий (аневризма межпредсердной перегородки, аномально расположенные хорды) у 53,68% ($p < 0,001$). Нейросонографические признаки церебральной ишемии — 36,31% случаев ($p = 0,039$) и фокальная гиперэхогенность в перивентрикулярной зоне — 9,47% ($p = 0,027$) обнаруживались, как правило, в сочетании с ГВФ, сохранившимся после рождения.

Выводы

1. Пренатальное обнаружение изолированного ГВФ — один из первых сигналов о неспецифических нарушениях кровотока в системе «мать — плацента — плод».
2. Визуализация сочетанного ГВФ размером $2,67 \pm 0,9$ мм со структурными изменениями других органов во II триместре беременности диктует необходимость повторного обследования беременной на перинатально значимые инфекции, а также

внеочередного проведения доплерографического исследования маточных артерий для предотвращения развития постгипоксических нарушений в перинатальном периоде.

Литература/References

1. Агеева М.И., Лаврушина Т.В., Цветкова Р.Р. Ультразвуковым признаком чего являются гиперэхогенные очаговые изменения хорд атриовентрикулярных клапанов плода? Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010;4:84. [Ageeva M.I., Lavrushina T.V., Tsvetkova R.R. Ultrasound indication of what are echogenic focal changes in the chords of the atrioventricular valves of the fetus? Ultrasound and functional diagnostics. 2010;4:84 (in Russ.).]
2. Kazerouni N.N., Currier R.J., Hodgkinson Ch. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program. *Prenat Diagn.* 2010;30(10):981–987. DOI: 10.1002/pd.2601.
3. Huang S.Y., Shaw S.W., Cheuh H.Y. et al. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010;89(8):1017–1023. DOI: 10.3109/00016349.2010.485631.
4. Shi X.M., Fang Q., Chen B.J. et al. Investigation of ultrasound markers in screening fetal trisomy 21. *Zhonghua.Fu.Chan. Ke. Za.Zhi.* 2013;48(2):81–85.
5. Malinova M. Ultrasound markers for Down syndrome. *Akush Ginekol (Sofia).* 2011;50(6):37–42.
6. Agathokleous M., Chaveeva P., Poon L.C. et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013;41(3):247–261. DOI: 10.1002/uog.12364.
7. Shanks A.L., Odibo A.O., Gray D.L. Echogenic intracardiac foci: associated with increased risk for fetal trisomy 21 or not? *J Ultrasound Med.* 2009;28(12):1639–43. DOI: 10.7863/jum.2009.28.12.1639.
8. Natoli J.L., Ackennan D.L., McDermott S., Edwards J.G. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of tennination rates (1995–2011). *Prenat Diagn.* 2012;32(12):142–153. DOI: 10.1002/pd.2910.
9. Wolman I., Jaffa A., Geva E. et al. Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality. *Fetal Diagn Ther.* 2000;15(4):216–218. DOI: 10.1159/000021009.
10. Shakoore S., Ismail H., Munim S. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome-review of cases from a tertiary care centre in Karachi, Pakistan. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(1):2–4. DOI: 10.3109/14767058.2012.703724.
11. Rodriguez R., Herrero B., Bartha J.L. The continuing enigma of the fetal echogenic intracardiac focus in prenatal ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25(2):145–151. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32835e14eb.
12. Малинина Е.И., Чернышева Т.В., Рычкова О.А. Клиническая и прогностическая значимость обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода и новорожденного. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(6):12–17. [Malinina E.I., Chernysheva T.V., Rychkova O.A. Clinical and prognostic significance of detecting an intracardiac echogenic focus in the fetal and neonatal heart. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2014;59(6):12–17 (in Russ.).]
13. Jain A., Behhra B. Echogenic intracardiac foci. *Perinatology.* 2018;19(2):88–90. DOI: 10.7863/jum.2009.28.12.1639.

Сведения об авторах:

¹Малинина Елена Игоревна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ORCID iD 0000-0001-9987-4899;

¹Рычкова Ольга Александровна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии, ORCID iD 0000-0002-2566-5370;

²Чернышева Татьяна Викторовна — к.м.н., доцент, заведующая детским отделением, ORCID iD 0000-0003-0137-3282.

¹ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625024, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.

²Тюменский кардиологический научный центр — филиал Томского НИМЦ. 625026, Россия, г. Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Контактная информация: Малинина Елена Игоревна, e-mail: malininaele@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 31.07.2019.**

About the authors:

¹Elena I. Malinina — MD, PhD, associate professor of the Department of Childhood Diseases the Course of Immunology & Allergy of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0001-9987-4899;

¹Olga A. Rychkova — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Childhood Diseases the Course of Immunology & Allergy of Medical Faculty, ORCID iD 0000-0002-2566-5370;

²Tat'yana V. Chernysheva — MD, PhD, Associate Professor, Head of Children Department, ORCID iD 0000-0003-0137-3282.

¹Tyumen State Medical University. 54, Odesskaya str., Tyumen, 625024, Russian Federation.

²Tyumen Cardiology Research Center— branch of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation.

Contact information: Elena I. Malinina, e-mail: malininaele@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 31.07.2019.**

Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни

С.А. Бойков¹, И.Ю. Черняк¹, Н.С. Шатохина¹, Е.Ю. Гуркина², Н.А. Бородин³, Е.Ф. Челабова³, С.А. Эпоева³

¹ГБУЗ ДККБ, Краснодар, Россия

²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ГБУЗ «ДБ города Армавира» МЗ КК, Армавир, Россия

РЕЗЮМЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — редкое мультисистемное наследственное метаболическое заболевание, вызываемое мутациями в гене *ALPL*, который кодирует фермент, отвечающий за минерализацию костной ткани, — тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ЩФ). ГФФ характеризуется нарушением минерализации костей, аномалиями скелета и системными осложнениями, что приводит к инвалидизации и летальному исходу. Симптомы ГФФ значительно варьируют. Наиболее тяжелая клиническая симптоматика проявляется при ранних формах ГФФ, перинатальной и инфантильной, где на первый план выходят дыхательные и неврологические нарушения, которые являются основной причиной смертности. Для детской формы более характерно прогрессирующее поражение скелета с нарастающими рикетоподобными деформациями, ограничением подвижности и тяжелой инвалидизацией пациентов. Основным биохимическим маркером ГФФ является низкий уровень активности ЩФ. Диагноз устанавливается при наличии клинических симптомов в сочетании со стойким снижением уровня активности ЩФ (с учетом возраста и пола ребенка). При необходимости проводится молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*. В статье описывается наш опыт диагностики и лечения пациентов с ГФФ в трех клинических наблюдениях.

Ключевые слова: гипофосфатазия, серия случаев, щелочная фосфатаза, нарушение минерализации костей, асфотаза альфа.

Для цитирования: Бойков С.А., Черняк И.Ю., Шатохина Н.С. и др. Гипофосфатазия у детей. Три лица одной болезни. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):136–141. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141.

Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease

S.A. Boykov¹, I.Yu. Chernyak¹, N.S. Shatokhina¹, E.Yu. Gurkina², N.A. Borodina³, E.F. Chelabova³, S.A. Epoeva³

¹Children's Regional City Hospital, Krasnodar, Russian Federation

²V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

³Children's Hospital of the city of Armavir, Armavir, Russian Federation

ABSTRACT

Hypophosphatasia (HPP) is a rare multisystem inherited metabolic disorder caused by mutations in *ALPL* gene that encodes tissue nonspecific alkaline phosphatase responsible for bone mineralization. HPP is characterized by impaired bone mineralization, skeletal abnormalities, and systemic manifestations which result in significant morbidity and mortality. Clinical presentations of HPP vary greatly. Early (perinatal and infantile) HPP is characterized by the most severe symptoms, i.e., respiratory and neurological disorders are of crucial importance being the leading causes of death. Progressive skeletal impairment, rickets-like deformities, reduced mobility, and severe disability are typical of childhood-onset HPP. The biochemical hallmark of HPP is low alkaline phosphatase (ALP) activity. HPP diagnosis is verified by clinical symptoms in combination with persistently low ALP activity (adjusted for age and sex). Molecular genetic test to identify *ALPL* gene mutation is performed as needed. Three case reports addresses authors' experience with the diagnosis and treatment for HPP.

Keywords: hypophosphatasia, case series, alkaline phosphatase, impaired bone mineralization, asfotase alfa.

For citation: Boykov S.A., Chernyak I.Yu., Shatokhina N.S. et al. Hypophosphatasia in children. Three faces of one disease. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):136–141. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-136-141.

ВВЕДЕНИЕ

Гипофосфатазия (ГФФ) — это мультисистемное прогрессирующее наследственное метаболическое заболевание, зачастую приводящее к угрожающим жизни состояниям и инвалидизации пациентов [1]. ГФФ развивается вследствие мутаций в гене *ALPL*, который кодирует фермент — тканенеспецифическую щелочную фосфатазу (ЩФ), принимающую активное участие в минерализации костной ткани и метаболизме витамина В₆ в центральной нервной системе. Наследование мутаций может происхо-

дить как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу [2]. Наличие патогенной мутации приводит к падению активности тканенеспецифической ЩФ и внелеточному накоплению ферментных субстратов: главным образом, неорганического пирофосфата (ингибитор образования кристаллов гидроксиапатита и минерализации костей) и пиридоксаль-5'-фосфата (основная циркулирующая форма витамина В₆, которая без активности ЩФ не может преодолеть гематоэнцефалический барьер) [1, 3].

Нарушения процесса минерализации костной ткани и обмена витамина V_6 в центральной нервной системе определяют клиническую картину заболевания. Для ГФФ характерны дефекты формирования и развития опорно-двигательного аппарата — укорочения, всевозможные деформации конечностей, грудной клетки, черепа. Как правило, у детей наблюдается низкая масса тела и задержка роста. С возрастом растет риск возникновения патологических, плохо консолидирующихся переломов, требующих хирургического лечения. Из-за боли в мышцах и костях пациенты испытывают нарушение походки, прогрессирующее ограничение подвижности с необходимостью применения костылей и колясок [1, 3].

Изменения структуры ребер и формы грудной клетки приводят к нарушению акта дыхания, вторичной гипоплазии легких и тяжелым дыхательным расстройствам с необходимостью применения методов искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4].

Гиперкальциемия, обусловленная нарушением кальций-фосфорного обмена, зачастую сопровождается развитием очагов эктопической кальцификации, и в первую очередь нефрокальциноза с развитием прогрессирующего повреждения почек. По этой же причине у взрослых пациентов возможны ревматологические проявления в виде артритов и псевдоподагры [3, 4].

Неврологические симптомы включают: витамин- V_6 -зависимые судороги, внутрочерепные кровоизлияния, мышечную гипотонию, задержку психомоторного развития. Нарушение процесса формирования костей черепа может приводить к краниосиностозу с повышением внутрочерепного давления, что может потребовать неотложной хирургической коррекции [5].

Один из характерных признаков ГФФ — преждевременное выпадение молочных или постоянных зубов, причем чаще всего с неизменным корнем, вследствие нарушения процесса минерализации органического матрикса дентина и цемента в зубных альвеолах [6].

Классификация ГФФ основывается на возрасте появления первых симптомов, выделяют 4 основные формы: перинатальную — при выявлении признаков внутриутробно или непосредственно при рождении; инфантильную — от 0 до 6 мес.; детскую — с 6 мес. до 18 лет; взрослую — после 18 лет. При изолированном поражении зубов отдельно выделяют одонтогипофосфатазию [3].

Наиболее тяжелая клиническая симптоматика проявляется при ранних формах ГФФ, перинатальной и инфантильной, где на первый план выходят дыхательные и неврологические нарушения, которые являются основной причиной летальных исходов. Для детской формы более характерны прогрессирующее поражение скелета с нарастающими рхитоподобными деформациями, ограничением подвижности и тяжелой инвалидизацией [1, 4].

Диагноз ГФФ устанавливается на основании сочетания клинических симптомов с низкой активностью ЩФ (с учетом возраста и пола пациентов), гиперкальциемии/гиперфосфатемии и характерной рентгенологической картины. При рентгенографии длинных трубчатых костей выявляют разнообразные деформации, остеопороз, участки гипоминерализации, чередующиеся с остеосклерозом, а также расширение, изъеденность зон роста; в метафизах определяются так называемые «языки пламени» — участки просветления, уходящие от зоны роста в направлении диафиза. При ранних формах типичным признаком ГФФ

является наличие остеохондральных выростов на диафизах (шпоры Боудлера). У всех детей, как правило, костный возраст отстает от паспортного [3].

При необходимости для окончательного подтверждения диагноза дополнительно проводят молекулярно-генетическое исследование для выявления мутации в гене *ALPL*.

До недавнего времени лечение ГФФ было исключительно симптоматическим: диета с пониженным содержанием кальция, назначение витамина D при его дефиците, витамина V_6 при судорогах, хирургическая помощь при возникновении переломов или развитии краниостеноза, физиотерапия и лечебная гимнастика для укрепления опорно-двигательного аппарата [3, 7].

Предпринимались попытки лечения ГФФ при помощи высоких доз витамина D, назначения бисфосфонатов или терипаратида. Однако ни один из таких подходов не привел к желаемым результатам. Витамин D может усугублять уже существующую гиперкальциемию, в особенности у детей раннего возраста; бисфосфонаты, являясь, по сути, аналогом неорганического пирофосфата — натурального субстрата ЩФ, угнетают процесс минерализации, ухудшая течение заболевания; терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон) в исследованиях на крысах в высоких дозах индуцировал развитие остеосаркомы в зонах роста костей и противопоказан для применения у детей [7].

В 2019 г. в РФ зарегистрирован лекарственный препарат для фермент-заместительной терапии ГФФ — рекомбинантная человеческая ЩФ. Международное непатентованное наименование — асфотаза альфа.

В ГБУЗ ДККБ г. Краснодара наблюдаются 3 пациента с диагнозом ГФФ с перинатальной и детской клиническими формами. Мы приводим наш опыт диагностики и первых результатов лечения в данных клинических наблюдениях.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Девочка О., рождена 13.10.2018. Из анамнеза известно, что ребенок от 2-х родов, 4-й беременности (1-я в 2003 г., от другого брака, родился мальчик, без отклонений; 2-я и 3-я — медицинский аборт). Беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита и многоводия; беременная наблюдалась в одной из стран СНГ. В 32 нед. при УЗИ-скрининге выявлен врожденный порок развития плода: укорочение трубчатых костей. На сроке беременности 38 нед. женщина прибыла в Краснодарский край. Роды на 42-й нед. гестации, начало родов естественное, но в связи со слабостью родовой деятельности родоразрешение проведено оперативным путем. Девочка родилась в перинатальном центре г. Армавира массой 3565 г, ростом 48 см. По шкале Апгар 4–6 баллов. Реанимационные мероприятия в родильном зале: лучистое тепло, ИВЛ через маску, затем через интубационную трубку. Состояние с рождения расценивается как тяжелое за счет врожденного порока развития плода, дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, церебральной депрессии. В первые сутки на ИВЛ наблюдался геморрагический синдром в виде легочного кровотечения (проведена гемотрансфузия, трансфузия свежезамороженной плазмы). По данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга диагностировано паренхиматозное кровоизлияние в правой теменно-затылочной области.

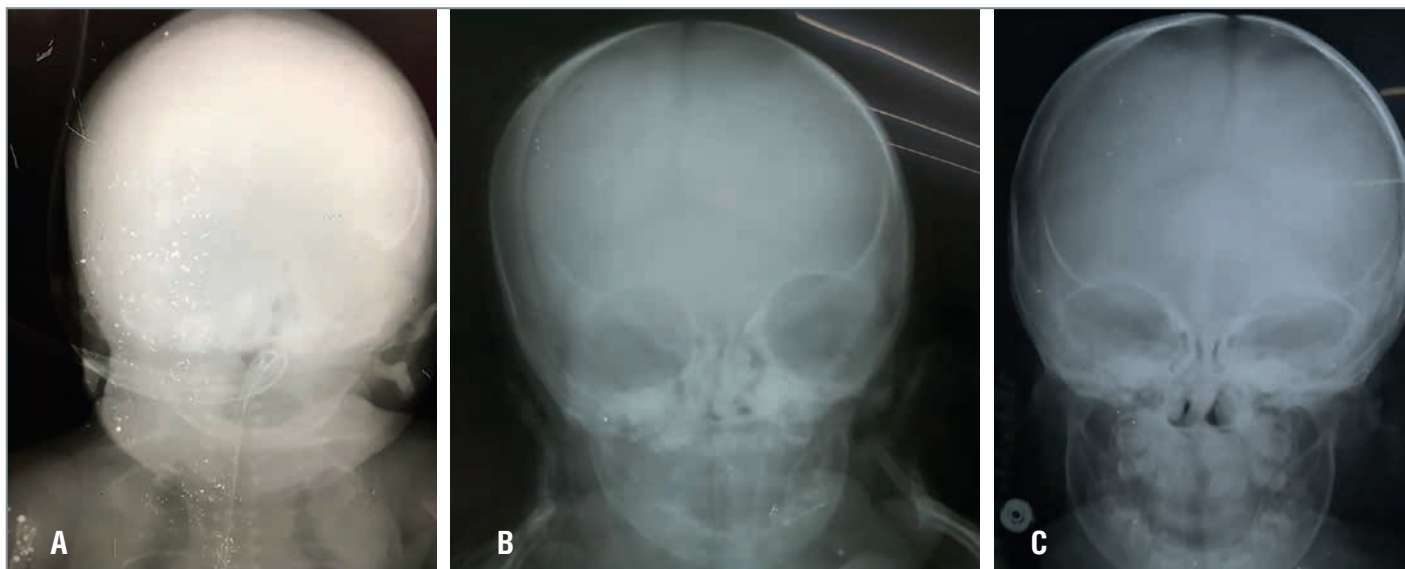


Рис. 1. Рентгенография костей черепа: А – 14-й день жизни, В – 6 мес., С – 12 мес.

Fig. 1. Skull X-ray: A – 14 days of age, B – 6 months of age, C – 12 months of age

На 10-е сут жизни переведена в ГБУЗ «ДБ города Армавира» МЗ КК. При поступлении состояние тяжелое, сознание soporозное. При пальпации свода черепа кости очень мягкие, продавливаются, формируя «мембранозный» череп, большой родничок не определяется; грудная клетка мягкая, ребра очень тонкие (рис. 1, 2). Находится на ИВЛ. Кости предплечья также очень тонкие. Консультирована ортопедом: множественная дисхондроплазия скелета. Двусторонняя лучевая косорукость. Аплазия теменных костей. В биохимии крови выявлено резкое снижение содержания ЩФ до 37 Ед/л (норма: 90–274 Ед/л), снижение содержания паратгормона до 8,3 пг/мл (норма: 15–65 пг/мл) и повышение содержания общего кальция до 2,72 ммоль/л (норма: 1,03–1,29 ммоль/л).

С учетом выявленных изменений заподозрена ГФФ, взяты образцы крови и буккального эпителия для генетического исследования. 01.11.18 проведена телемедицинская консультация с ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, по совокупности клинических проявлений и данных обследования установлен диагноз «гипофосфатазия», подтвержденный впоследствии генетически: выявлена мутация с.508А*G в гомозиготном состоянии в гене *ALPL*. С 03.11.18 по жизненным показаниям инициирована фермент-заместительная терапия

лекарственным препаратом асфотаза альфа в дозе 2 мг на 1 кг массы тела 3 р./нед. подкожно.

В течение первого года жизни состояние ребенка расценивалось как тяжелое за счет клиники дыхательной недостаточности, до 9 мес. находилась на ИВЛ, по мере укрепления костного скелета, к 10 мес. удалось перевести ребенка на вспомогательную вентиляцию легких, высокопоточные назальные, а затем и обычные носовые канюли. В возрасте 12 мес. кислородозависимость была купирована.

Со стороны костно-мышечной системы: на фоне терапии у ребенка сформировались кости черепа (большой родничок 2×2 см), ребра, рентгенологически уменьшилось разрежение костной ткани трубчатых костей (рис. 3). В росте прибавка 20 см. В 12 мес. вес – 8600 г, рост – 68 см.

Консультирована неврологом в возрасте 12 мес.: уровень сознания по шкале Симпсона и Рейли 10–11 баллов. Реакция на осмотр адекватная. Зрительное и слуховое сосредоточение достаточное. Улыбается, гулит, играет с погремушкой. Подвижность глазных яблок в полном объеме. Зрачки S=D, средней величины, рефлексы живые, равные. Объем активных и пассивных движений не ограничен. Мышечная сила снижена. Мышечный

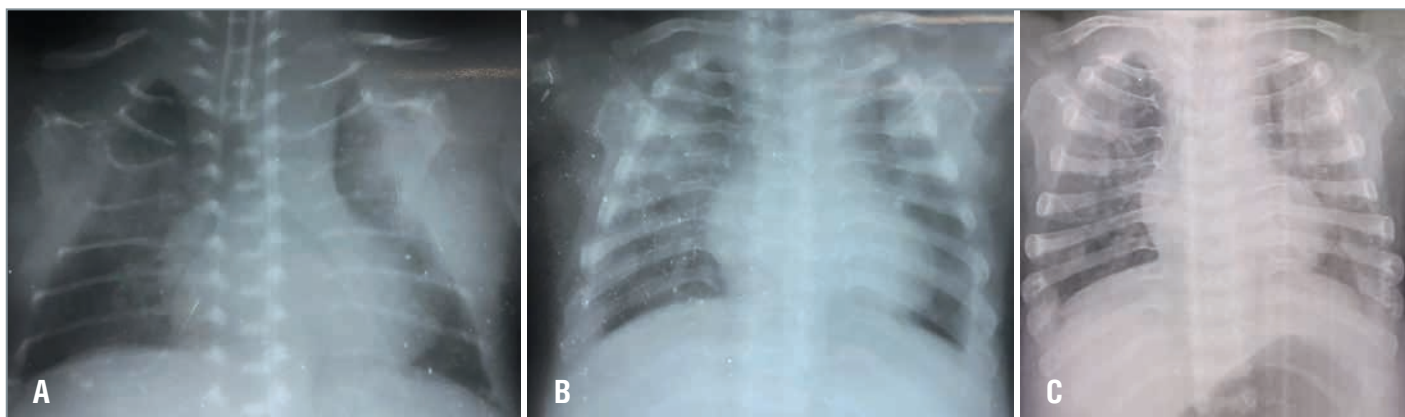


Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки: А – 14-й день жизни, В – 6 мес., С – 12 мес.

Fig. 2. Chest X-ray: A – 14 days of age, B – 6 months of age, C – 12 months of age

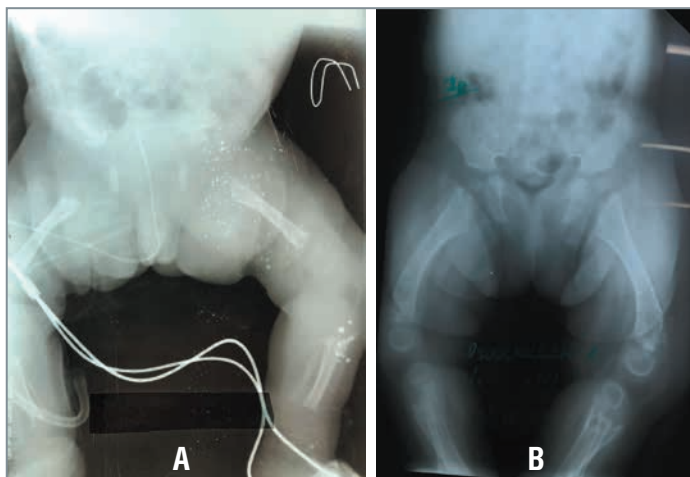


Рис. 3. Рентгенография трубчатых костей: А – 14-й день жизни, В – 6 мес.

Fig. 3. Tubular bone X-ray: A – 14 days of age, B – 6 months of age

тонус снижен. Сухожильные рефлексы с конечностей: коленные живые, S=D, остальные не вызываются ввиду избыточно развитой подкожно-жировой клетчатки. Надсегментарные позотонические рефлексы не вызываются. Пробу на тракцию не выполняет. Голову не держит. Не переворачивается. Психомоторное развитие ребенка отстает от возраста. Чувствительные нарушения, координаторные пробы невозможно достоверно оценить ввиду возраста, при ориентировочном исследовании – без патологии.

В биохимических показателях на фоне терапии асфотазой альфа отмечено повышение содержания ЩФ в сыворотке крови до 25 000 Ед/л, в возрасте 10 мес., по мере укрепления скелета – содержание ЩФ снизилось до 12000–15000 Ед/л. В динамике наблюдается дальнейшее снижение до 6500 Ед/л.

Показатели кальций-фосфорного обмена в пределах нормальных значений (уровень ионизированного кальция на верхней, а фосфора – на нижней границе возрастной нормы). Уровень паратгормона нормализовался. Содержание витамина D – 42,4 нг/мл, в пределах возрастной нормы (норма: 30–100 нг/мл).

С 13 мес. ребенок находится дома, полностью на самостоятельном дыхании, произносит 3 слова, учится переворачиваться. Девочка продолжает получать фермент-заместительную терапию в дозе 2 мг на 1 кг 3 р./нед. лекарственным препаратом асфотаза альфа.

Клиническое наблюдение 2

Мальчик Г., рожден 18.04.2007. Беременность у матери протекала без особенностей, роды – на 39-й нед. Рост ребенка при рождении – 51 см, вес – 3800 г. С рождения отмечалась выраженная гипотония, сидеть начал с 7 мес., ходить – в 1 год и 7 мес. В 6 мес. зафиксированы снижение прибавки в весе и задержка динамики роста. С 7–8 мес. стала обращать на себя внимание неправильная форма головы, по типу «башенного» черепа. В 1 год: рост 70 см (коэффициент стандартного отклонения (СО) -2,33), вес 7,6 кг (СО -2,58); в 2 года: рост 77 см (СО -2,69), вес 8,2 кг (СО -4,04). С учетом выраженной задержки роста в 2 года после консультации эндокринолога

установлен диагноз: соматогенная задержка роста. В этом же возрасте стали выпадать передние молочные зубы с корнем. В связи с нарушением походки (переваливающаяся, «утиная») пациент проконсультирован ортопедом, заключение: дисплазия тазобедренных суставов. В 3 года проведены рентгенография костей предплечья, а также КТ головного мозга. Рентгенография кистей: костный возраст 2 года, разрежение костной плотности метафизов локтевых костей. КТ головного мозга: признаки краниостеноза, нерезко выраженной асимметричной вентрикуломегалии. Назначена консультация нейрохирурга, установлен диагноз: краниостеноз, оксифеалия. В возрасте 4–5 лет отмечались приступы рвоты, не связанные с приемом пищи, самостоятельно купирующиеся. В связи с задержкой роста проведена стимуляционная проба соматотропного гормона (СТГ) с клонидином. Максимальный уровень СТГ в ходе проведения пробы – 16,1 нг/мл, что позволило исключить диагноз соматогенной задержки роста.

В 4 года для дальнейшего обследования и уточнения диагноза пациент направлен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва). При госпитализации: рост – 91,3 см (СО роста -2,66), вес – 11,3 кг. В результатах биохимического исследования выявлено значительное снижение активности ЩФ – 64–68 Ед/л (норма: 150–550 Ед/л) при нормальных показателях кальция – 2,4 ммоль/л (норма: 2,2–2,7 ммоль/л) и фосфора – 2,02 ммоль/л (норма: 1,68–2,1 ммоль/л). На основании данных анамнеза (задержка роста и развития, гипотония, нарушение походки, раннее выпадение молочных зубов, наличие краниостеноза), лабораторных данных (низкий уровень ЩФ), инструментального исследования (участки разрежения костной ткани, по данным рентгенографии кистей и костей предплечья) установлен диагноз: гипофосфатазия, детская форма. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены компаунд-гетерозиготные мутации (р.А37Т и р.Glu191Lys) в гене *ALPL*.

За время наблюдения в динамике сохранялась задержка роста, возникли деформации нижних конечностей и позвоночника. Проведена консультация ортопеда, заключение: плоско-вальгусная установка стоп, вальгусная деформация коленных суставов, сколиотическая установка позвоночника, усиление лордоза поясничного отдела позвоночника. Синдром гипермобильности суставов.

В ноябре 2015 г. с учетом прогрессирования симптомов заболевания, выраженной задержки роста и развития, поражения опорно-двигательного аппарата инициирована фермент-заместительная терапия препаратом асфотаза альфа в дозе 2 мг на 1 кг массы тела 3 р./нед.

На фоне проводимой терапии улучшилось общее самочувствие ребенка, значительно возросла ростовая динамика, повысилась толерантность к физическим нагрузкам, нивелировались нарушения походки. На контрольных рентгенограммах в динамике: улучшение минерализации костной ткани. Пациент продолжает лечение по назначенной схеме.

Клиническое наблюдение 3

Мальчик П., рожден 23.02.2009. Рожден на сроке 36 нед. с признаками гипотрофии: рост – 51 см, вес – 2850 г. В дальнейшем при оценке ростовых прибавок отмечалось снижение темпов роста начиная с 1 года. В период с 2 до 7 лет темпы роста составляли от 3,5 до 7 см, что

соответствовало 5-му перцентилю за период наблюдения. С 3–4 лет отмечается появление периодических жалоб на болезненность в руках и ногах в покое, утомляемость при обычных физиологических нагрузках, головные боли в покое и после эмоционального напряжения с частотой 1 раз в 1–2 нед., которые купировались с помощью нестероидных противовоспалительных препаратов.

В возрасте 5 лет и 3 мес. обратились к детскому эндокринологу по поводу низкорослости (СО роста -2,37). Была рекомендована госпитализация для обследования в стационаре, где выявлен первичный идиопатический субклинический гипотиреоз. По лабораторным данным: тиреотропный гормон 12 мкМЕ/мл, свободный тироксин 18,6 пмоль/л. УЗИ-картина щитовидной железы без патологии, правая доля — 2,1 см², левая — 1,5 см², перешеек — 1,6 мм. Иницирована терапия L-тироксином натрия в дозе 25 мкг.

В 6 лет и 9 мес. при рентгенографическом исследовании костный возраст соответствовал биологическому возрасту 3,5 года. В 7 лет темп роста +6,4 см/год, СО роста -2,1. Были определены показания для проведения стимуляционного теста с клонидином, однако мама от проведения пробы отказалась.

В 6 лет и 2 мес. впервые зарегистрировано снижение уровня ЩФ — 88 Ед/л, при повторном измерении через год — 108 Ед/л (норма: 150–550 Ед/л).

С учетом синдрома низкорослости в сочетании с поражением опорно-двигательного аппарата (болевого синдром в конечностях, нарушение осанки, деформация грудной клетки), значительной задержкой костного возраста по данным рентгенографии и стойким снижением уровня ЩФ пациенту проведено молекулярно-генетическое исследование и выявлена мутация с.571 G>A в гене *ALPL* в гетерозиготном состоянии. Установлен диагноз: гипофосфатазия, детская форма.

С января 2017 г. после проведения консилиума с учетом прогрессирующего характера заболевания решено иницировать фермент-заместительную терапию лекарственным препаратом асфатаза альфа в дозе 2 мг на 1 кг массы тела 3 р./нед. подкожно.

Начало терапии сопровождалось эпизодами гипертермии, с реакцией в месте введения (дважды), однако после проведения десенсибилизирующей терапии и выполнения рекомендаций по гипоаллергенному питанию реакции купированы, пациент продолжил получать лечение.

За время лечения наблюдается стабильная положительная динамика: значительный набор темпов роста, повышение мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам, купирован болевой синдром в нижних конечностях. Ребенок продолжает рекомендованное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

ГФФ — наследственное метаболическое заболевание, симптомы которого могут проявиться в любом возрасте. В серии описанных наблюдений представлен широкий спектр клинических проявлений: от мультисистемных поражений при перинатальной форме, когда первые симптомы были зафиксированы на стадии внутриутробного развития, до преимущественного поражения опорно-двигательного аппарата в виде задержки роста и развития, деформации конечностей, черепа и грудной клетки при детских формах болезни.

Важной особенностью ГФФ является прогрессирующий характер течения, и даже если при манифестации определялся только один симптом (например, гипотония с момента рождения), то в условиях дефицита фермента клинические проявления нарастают, приводя к тяжелым и инвалидизирующим последствиям [1, 3].

Наиболее простым и доступным методом для дифференциальной диагностики заболевания является определение уровня активности ЩФ [3].

Большое значение имеет корректность установленных в лаборатории нормальных показателей, они напрямую зависят от пола и возраста ребенка. Рост и минерализация скелета у детей сопровождаются более высокими значениями ЩФ в сравнении со взрослыми, у которых активность фермента снижается. Стойкое снижение уровня ЩФ при исключении других причин, влияющих на активность фермента, с высокой вероятностью свидетельствует о наличии заболевания [1].

Отсутствием установленной нижней границы нормы ЩФ и редкой встречаемостью ГФФ объясняется сниженная настороженность врачей и гиподиагностика заболевания. В описанных нами клинических примерах у двоих детей снижение ЩФ впервые было зафиксировано только в 4 и 6 лет.

Ранняя диагностика приобретает особое значение с появлением возможности проведения фермент-заместительной терапии, т. к. при наличии прогрессирующих клинических проявлений ГФФ время начала лечения имеет большое значение. Особенно это важно для ранних форм, перинатальной и инфантильной, когда системные осложнения быстро приводят к угрожающим жизни состояниям. В ретроспективном клиническом исследовании 5-летняя выживаемость при ранних формах ГФФ составила только 27%, а дыхательная недостаточность была основной причиной летальных исходов [7, 8]. В нашем случае пациентка также нуждалась в ИВЛ с момента рождения и в дыхательной поддержке в течение 12 мес. Однако лечение асфатазой альфа способствовало минерализации ребер и формированию каркаса грудной клетки, что позволило перевести пациентку на самостоятельное дыхание.

При более поздних детских формах асфатаза альфа также подтвердила свою эффективность: пациенты продемонстрировали догоняющие темпы роста с коррекцией деформаций, повышение мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам, купирование болевого синдрома, улучшение качества костей, по данным контрольных рентгенограмм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанная серия клинических наблюдений показала, что проявления ГФФ могут варьировать как по возрасту возникновения первых симптомов, так и по тяжести состояния пациента. С учетом прогрессирующего характера течения ГФФ всем пациентам должно быть обеспечено пожизненное наблюдение и лечение у врачей разных специальностей. Ранняя диагностика ГФФ, основанная на сочетании клинических признаков и низкого уровня ЩФ, позволяет подобрать правильную тактику ведения пациентов и снизить риск развития осложнений. Появление фермент-заместительной терапии значительно меняет прогноз для пациентов с ГФФ.

Литература

1. Whyte M.P. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14.
2. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Archives de Pédiatrie.* 2017;24(5):5S51–5S56. DOI: 10.1016/S0929-693X(18)30014-9.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гипофосфатазии у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(6):539–543.
4. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:777–786. DOI: 10.2147/TCRM.S87956.
5. Taketani T. Neurological symptoms of hypophosphatasia. *Neuronal Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNAP).* Springer, Dordrecht, 2015. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9_14.
6. Кисельникова Л.П., Калиниченко Н.Ю., Кульгускин И.Ю., Вислобокова Е.В. Стоматологические проблемы у детей с гипофосфатазией. *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2016;15(4):36–38.
7. Mornet E., Nunes M.E. Hypophosphatasia. *GeneReviews.* University of Washington, Seattle; 2016.
8. Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R. et al. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *The Journal of pediatrics.* 2019;209:116–124. e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049.

References

1. Whyte M.P. Hypophosphatasia — aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):233–246. DOI: 10.1038/nrendo.2016.14.
2. Mornet E. Genetics of hypophosphatasia. *Archives de Pédiatrie.* 2017;24(5):5S51–5S56. DOI: 10.1016/S0929-693X(18)30014-9.
3. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Savostyanov K.V. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of hypophosphatasia in children. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2016;13(6):539–543 (in Russ.).
4. Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:777–786. DOI: 10.2147/TCRM.S87956.
5. Taketani T. Neurological symptoms of hypophosphatasia. *Neuronal Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNAP).* Springer, Dordrecht, 2015. DOI: 10.1007/978-94-017-7197-9_14.
6. Kiselnikova L.P., Kalinichenko N. Yu., Kulguskin I. Yu., Vislobokova E.V. Dental problems in children with hypophosphatasia. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika.* 2016;15(4):36–38 (in Russ.).
7. Mornet E., Nunes M.E. Hypophosphatasia. *GeneReviews.* University of Washington, Seattle; 2016.
8. Whyte M.P., Leung E., Wilcox W.R. et al. Natural History of Perinatal and Infantile Hypophosphatasia: A Retrospective Study. *The Journal of pediatrics.* 2019;209:116–124. e4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2019.01.049.

Сведения об авторах:

- ¹Бойков Сергей Алексеевич — к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, ORCID iD 0000-0003-1151-0869;
- ¹Черняк Ирина Юрьевна — к.м.н., заведующая отделением эндокринологии, ORCID iD 0000-0003-0180-904X;
- ¹Шатохина Наталья Станиславовна — к.м.н., врач-педиатр педиатрического отделения, ORCID iD 0000-0002-2733-863X;
- ²Гуркина Елена Юрьевна — к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе детского лечебно-реабилитационного комплекса клиники Института перинатологии и педиатрии, ORCID iD 0000-0002-5797-8611;
- ³Бородина Наталья Александровна — заместитель главного врача по медицинской части, ORCID iD 0000-0002-4949-6962;
- ³Челабова Елена Федоровна — врач анестезиолог-реаниматолог, ORCID iD 0000-0002-1832-7517;
- ³Эпоева Софья Амаяковна — заведующая отделением, врач-педиатр, ORCID iD 0000-0003-0562-9740.
- ¹ГБУЗ ДККБ. 350007, Россия, г. Краснодар, пл. Победы, д. 1.
- ²ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
- ³ГБУЗ «ДБ города Армавира» МЗ КК. 352900, Россия, г. Армавир, ул. Энгельса, д. 2/2.

Контактная информация: Шатохина Наталья Станиславовна, e-mail: natalia.shatokhina@rambler.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов** отсутствует. **Статья поступила** 26.04.2020.

About the authors:

- ¹Sergey A. Boykov — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Medical Work, ORCID iD 0000-0003-1151-0869;
- ¹Irina Yu. Chernyak — MD, PhD, Head of the Department of Endocrinology, ORCID iD 0000-0003-0180-904X;
- ¹Natal'ya S. Shatokhina — MD, PhD, pediatrician of Pediatric Department, ORCID iD 0000-0002-2733-863X;
- ²Elena Yu. Gurkina — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Medical Work of Children's Treatment & Rehabilitation Center of the Hospital of the Institute of Perinatology and Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-5797-8611;
- ³Natal'ya A. Borodina — MD, Deputy Head Doctor for Medical Work, ORCID iD 0000-0002-4949-6962;
- ³Elena F. Chelabova — MD, anesthesiologist and resuscitation specialist, ORCID iD 0000-0002-1832-7517;
- ³Sof'ya A. Epoeva — MD, Head of the Department, pediatrician, ORCID iD 0000-0003-0562-9740.
- ¹Children's Regional City Hospital. 1, Pobedy square, Krasnodar, 350007, Russian Federation.
- ²V.A. Almazov National Medical Research Center. 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation.
- ³Children's Hospital of the city of Armavir. 2/2, Engels str., Armavir, 352900, Russian Federation.

Contact information: Natal'ya S. Shatokhina, e-mail: natalia.shatokhina@rambler.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received** 26.04.2020.

Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму

И.Н. Захарова¹, С.В. Мальцев¹, В.В. Зубков², В.А. Курьянинова³, А.В. Дмитриев^{1,4}, С.И. Малявская⁵, Л.И. Мальцева⁶, Н.Е. Верисокина³, Л.Я. Климов³, Э.Н. Васильева⁷, А.А. Крушельницкий¹, А.В. Махаева¹, Е.Д. Ждакаева¹, А.Л. Заплатников¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», Москва, Россия

³ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия

⁴ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

⁵ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Россия

⁶КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

⁷ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются вопросы, посвященные негативному влиянию дефицита витамина D на организм маловесных, рожденных раньше срока и доношенных новорожденных детей. Представлен обзор результатов исследований, изучавших обеспеченность витамином D у беременных женщин и их новорожденных детей. Отмечена широкая распространенность дефицита витамина D у женщин в период беременности, а также у новорожденных детей. Показано, что недостаточная антенатальная обеспеченность плода витамином D может приводить не только к врожденному рахиту и гипокальциемическим неонатальным судорогам в период новорожденности, но и определяет увеличение частоты развития некротического энтероколита и бронхолегочной дисплазии, а также нарушений психофизического развития и повышенный риск развития инфекций нижних дыхательных путей (бронхиолита, пневмонии) на протяжении первого года жизни. Кроме этого отмечено, что сохраняющийся дефицит витамина D у ребенка в последующие периоды его развития может сопровождаться развитием рекуррентных респираторных инфекций, аллергических (атопического дерматита, бронхиальной астмы), аутоиммунных, эндокринных заболеваний и психоневрологических расстройств. Обсуждаются вопросы профилактики и тактика коррекции дефицита витамина D у маловесных, рожденных раньше срока и доношенных детей начиная с неонатального периода. **Ключевые слова:** витамин D, дефицит витамина D, кальцидиол, маловесный новорожденный, недоношенный новорожденный, доношенный новорожденный.

Для цитирования: Захарова И.Н., Мальцев С.В., Зубков В.В. и др. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):142–148. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148.

Vitamin D, low birthweight preterm and full-term newborns: time for a paradigm shift

I.N. Zakharova¹, S.V. Mal'tsev¹, V.V. Zubkov², V.A. Kur'yaninova³, A.V. Dmitriev^{1,4}, S.I. Malyavskaya⁵, L.I. Mal'tseva⁶, N.E. Verisokina³, L.Ya. Klimov³, E.N. Vasil'eva⁷, A.A. Krushel'ni'skiy¹, A.V. Makhaeva¹, E.D. Zhakaeva¹, A.L. Zaplatnikov¹

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

²V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

³Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

⁴Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

⁵North State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

⁶Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

⁷I.N. Ul'yanov Cheboksary State University, Cheboksary, Russian Federation

ABSTRACT

This article discusses negative effects of vitamin D deficiency on low birthweight preterm and full-term newborns. Results of the studies on vitamin D provision to pregnant women and their newborn children are addressed. Vitamin D deficiency is highly prevalent in pregnant women and newborns. It was demonstrated that inadequate antenatal provision of a fetus with vitamin D may result in congenital rickets and neonatal seizures due to hypocalcemia in newborns and also accounts for increased rates of necrotic enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, and impaired growth and development as well as higher risk of lower respiratory tract infections (i.e., bronchiolitis, pneumonia) during the first year of a child's life. In addition, it was shown that persistent vitamin D deficiency in future years may be associated with recurrent respiratory infections, allergic (e.g., atopic dermatitis, asthma, etc.), autoimmune, endocrine, and psycho-neurological disorders. Preventive and therapeutic strategies for vitamin D deficiency in low birthweight preterm and full-term newborns since neonatal period are discussed.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, calcidiol, low birthweight newborn, preterm newborn, full-term newborn.

For citation: Zakharova I.N., Mal'tsev S.V., Zubkov V.V. et al. Vitamin D, low birthweight preterm and full-term newborns: time for a paradigm shift. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):142–148. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148.

Актуальность

Результаты научных исследований, проведенных на рубеже XX–XXI вв., свидетельствуют об уникальных биологических свойствах витамина D, что позволило по-новому взглянуть на его физиологическую роль в организме. При этом давно известное позитивное кальциемическое (костное) влияние витамина D дополнилось пониманием его многовекторных некальциемических (внекостных) эффектов [1–7]. Открытие путей метаболизма витамина D и рецепторов к нему во всех органах и тканях позволило определить роль данного микронутриента в сохранении гомеостаза человеческого организма и позитивное его влияние на состояние здоровья в целом. Именно это и определяет неподдельный интерес врачей различных специальностей к вопросам недостаточности витамина D [8–16]. При этом особую актуальность проблема дефицита витамина D и возможные пути профилактики и коррекции приобретают в неонатологической практике [16–39].

Установлено, что новорожденные дети, как рожденные раньше срока, так и доношенные, относятся к одной из наиболее восприимчивых групп по развитию дефицита витамина D. Отмечено, что концентрация кальцидиола (25(OH)D) в пуповинной крови новорожденного ребенка составляет не более 50–80% от уровня 25(OH)D в крови матери, независимо от срока гестации. При этом показано, что дефицит витамина D наблюдается более чем у половины матерей и новорожденных [17–20]. Недостаточность витамина D у беременных женщин и новорожденных детей варьирует в разных странах в зависимости от расы, образа жизни, времени года и приема витамина D во время беременности. При этом результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о высокой распространенности дефицита витамина D у беременных женщин во многих европейских странах, в т. ч. и в России [22, 38].

Клинические проявления недостаточности витамина D в период внутриутробного и постнатального развития

Доказано, что ограниченное поступление к плоду кальцидиола в период внутриутробного развития может приводить к врожденному рахиту, врожденной катаракте, задержке формирования структур мозга, к увеличению риска бронхолегочной дисплазии, повышению частоты некротического энтероколита, риску развития инфекции нижних дыхательных путей, нарушению адаптации новорожденного, метаболическим сдвигам [16, 22, 23]. Недостаточное поступление витамина D в антенатальный период приводит к нарушению минерализации костной ткани плода. При этом выявлена корреляция между уровнем витамина D в организме матери и показателями развития костной ткани новорожденного, такими как длина бедренной кости, минеральный состав и площадь поперечного сечения большеберцовой кости [27]. Клинически глубокий дефицит витамина D проявляется сразу после рождения краниотабесом, рентгенологическими признаками остеопении и рахитических изменений костей. Кроме этого проявлениями дефицита витамина D в неонатальном периоде являются также гипокальциемия и гипокальциемические судороги [16]. Важно отметить, что в настоящее время уточнено содержание 25(OH)D в крови новорожденного ребенка, при котором возникают гипокальциемия и обусловленные ею судороги. Так, М.В. Нароган и соавт. (2018) [22] установили, что

симптоматическая гипокальциемия и гипокальциемические судороги у новорожденного ребенка развиваются в случае снижения концентрации в крови кальцидиола до 10 нг/мл и ниже. Показано также, что дефицит витамина D у матери может быть связан с повышенным риском развития гипербилирубинемии у новорожденного [36].

Анализ результатов клинических исследований позволил также сделать важный вывод о том, что недостаточное обеспечение плода витамином D не только неблагоприятно сказывается на его развитии, но и определяет различные патологические нарушения в постнатальном периоде. Так, Т.Е. Заячникова и соавт. (2019) [21] показали наличие линейной зависимости физического развития детей в возрасте 1 года 6 мес. от уровня 25(OH)D в пуповинной крови. Более того, при анализе антропометрических показателей этих же детей в возрасте 9 лет была выявлена корреляция между уровнем витамина D в сыворотке крови матери на поздних сроках беременности и низкими антропометрическими показателями у ребенка.

Учитывая, что кальцидиол оказывает позитивное влияние на развитие легочной ткани плода, в т. ч. на синтез сурфактанта, становится понятен патогенез пульмонологических нарушений у недоношенных детей с дефицитом витамина D [22]. Установлено, что низкий уровень 25(OH)D (<12 нг/мл) у недоношенных детей (срок гестации менее 32 нед.) при рождении связан с повышенной потребностью в кислороде ($p=0,008$), высокой продолжительностью вентиляции под положительным давлением во время реанимации ($p=0,03$) и потребностью во вспомогательной вентиляции после рождения ($p=0,01$) [24]. В группе недоношенных с респираторным дистресс-синдромом (РДС) концентрация 25(OH)D была ниже, чем в группе недоношенных без РДС. При этом особо отмечено, что только 7% недоношенных детей имели нормальные концентрации кальцидиола. Этот факт отражает роль недостаточности витамина D как фактора риска развития РДС у недоношенных новорожденных [25]. Неблагоприятным эффектом низких уровней 25(OH)D во время беременности является повышенный риск развития инфекций дыхательных путей у новорожденных (пневмонии, бронхохолита) [24]. Установлено также, что при низких уровнях 25(OH)D в пуповинной крови у здоровых новорожденных повышается риск развития респираторно-синцитиальных вирусных инфекций в младенчестве [25].

Особо следует отметить позитивное влияние достаточной обеспеченности организма витамином D на созревание центральной нервной системы у плода и ребенка. Дефицит кальцидиола в детском возрасте часто связан с целым спектром неврологических изменений (демиелинизирующие заболевания, обмороки, головная боль, задержка речевого развития, нарушения памяти, инсульт, эпилепсия и т. д.). В нейронах и глиальной ткани головного мозга плода рецепторы витамина D формируются на 20–22-й нед. внутриутробного развития. В астроцитах $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ активирует синтез нейротрофинов: NGF (nerve growth factors — факторы роста нервов), нейротрофина 3 и GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor — глиальный нейротрофический фактор), которые являются важнейшими факторами нейропластичности. Наряду с генотипом дефицит витамина D во время беременности может влиять на развитие синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [21]. Это популяционное исследование впервые продемонстрировало связь между низким уровнем витамина D у матери в ранние и средние сроки беременности и повышенным ри-

ском диагностированного СДВГ у потомства. Поскольку СДВГ является одним из наиболее распространенных хронических неврологических нарушений у детей, результаты исследования имеют большое значение для общественного здравоохранения [21]. Имеются также данные о том, что дефицит кальцидиола у беременных не только приводит к задержке формирования структур мозга у плода, но и повышает риск расстройств речи и шизофрении у детей в последующие периоды их развития [32].

Еще одним перспективным направлением исследования влияния витамина D в практической педиатрии является расшифровка связи его недостаточного содержания в организме с реализацией аллергических заболеваний [23, 31]. Учитывая, что атопический дерматит — самое раннее и частое проявление аллергии у детей, вопросам обеспеченности витамином D у данной категории пациентов уделяют особое внимание. Так, оказалось, что при снижении активности 1α -гидролазы происходит уменьшение содержания белков — инволюкрина, филагтрина и лорикрина — маркеров дифференцировки кератиноцитов, которые необходимы для формирования кожного барьера при атопическом дерматите. Полагают, что дефицит 25(ОН)D у таких больных способствует инфицированию кожи золотистым стафилококком, ведь именно кальцитриол через рецепторы витамина D действует как индуктор экспрессии гена кателицидина [23].

В исследованиях с участием детей с бронхиальной астмой (БА) была получена связь между дефицитом витамина D и увеличением частоты возникновения БА и ее осложнений [31]. Действие 25(ОН)D описывается по принципу действия добавочной терапии глюкокортикостероидами: направлять дифференцировку иммунных клеток в регуляторный фенотип; снижать проявления инфекций; смягчать гиперплазию гладкомышечной ткани дыхательных путей; уменьшать уровень эозинофилов и, возможно, уровень IgE [23].

Считаем целесообразным особое внимание обратить на то, что недостаточность кальцидиола у беременных и детей раннего возраста увеличивает риск развития не только неинфекционной, но и инфекционной патологии [40]. При этом анализ целого ряда исследований, посвященных изучению взаимосвязи между дефицитом витамина D и инфекциями у новорожденных, младенцев и детей в последующие возрастные периоды, свидетельствует о наличии четкой обратной корреляции. Причина этого стала понятной после того, как были расшифрованы иммунотропные эффекты витамина D. Оказалось, что кальцидиол стимулирует образование в макрофагах, нейтрофилах, естественных киллерах и эпителиальных клетках антимикробных пептидов, а именно $\beta 2$ -дефензинов и кателицидинов, которые обладают бактерицидной активностью [41]. Также доказано, что благодаря этому и при увеличении уровня кателицидина LL-37 под действием кальцидиола (при его адекватном содержании в организме) снижается риск развития сепсиса в период новорожденности [28].

Анализ результатов контролируемых рандомизированных исследований, посвященных изучению риска развития неонатального сепсиса в зависимости от уровня витамина D у матери и ее новорожденного ребенка, свидетельствует о наличии четкого позитивного эффекта кальцидиола в предупреждении сепсиса новорожденных [28, 30]. Так, L.R. Yang et al. (2016) [29], изучая статус витамина D у 138 доношенных новорожденных (78 детей с ранним неонатальным сепсисом и 60 детей из группы контроля), показали, что

уровень 25(ОН)D был достоверно ниже у пациентов основной группы ($p < 0,01$). Аналогичные результаты были получены А.А. Ozdemir и Y. Cag (2019) [30], которые в ходе проспективного клинического наблюдения за 107 доношенными детьми неонатального возраста (51 ребенок с сепсисом, 56 детей — контроль) установили, что больше новорожденных с дефицитом витамина D было среди детей с неонатальным сепсисом ($n=31, 60,8\%$), чем в контрольной группе ($n=30, 53,6\%$; $p < 0,01$). При этом средние значения уровня 25(ОН)D в крови детей с неонатальным сепсисом соответствовали $11 \pm 5,5$ нг/мл, что было достоверно ниже по сравнению с группой контроля ($13,8 \pm 10,6$ нг/мл; $p = 0,012$).

СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИДИОЛА В КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Суммируя представленные выше данные, можно сделать вывод о том, что развитие плода, состояние здоровья новорожденного, младенца и ребенка в последующие периоды развития во многом определяются обеспеченностью витамином D. Учитывая распространенность недостаточности витамина D среди беременных женщин и новорожденных детей, можно говорить о целесообразности его профилактического применения в этих группах. Однако принимая во внимание, что распространенность и выраженность дефицита витамина D у беременных женщин и их новорожденных детей варьирует в широких пределах, необходимо отметить, что выбор дозы витамина D для профилактического приема должен быть обязательно скорректирован с учетом факторов, обуславливающих его недостаточность. При этом одним из важнейших показателей обеспеченности организма витамином D является содержание кальцидиола в крови. Критерием достаточной обеспеченности организма витамином D считается уровень 25(ОН)D в крови в пределах 30–50 нг/мл, при снижении концентрации кальцидиола ниже 20 нг/мл констатируют дефицит витамина D [13].

Результаты анализа клинических исследований, посвященных изучению статуса витамина D у детей неонатального возраста в европейских странах, позволили сделать вывод о том, что уровень 25(ОН)D у новорожденных в среднем ниже 30 нг/мл [33]. Аналогичные данные получены и в России. Так, в Архангельске в декабре 2016 г. проводилось параллельное определение уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных детей и в сыворотке крови матери. Медиана 25(ОН)D у детей составила $14,23 [7,5–22,1]$ нг/мл, а уровень кальцидиола у матерей — $27,8 [18,7–41,7]$ нг/мл — был достоверно выше, чем у новорожденных ($p = 0,001$), при этом получена достоверная положительная корреляционная связь между показателем витамина D у матерей и новорожденных ($r = 0,56, p = 0,001$) [38].

В ходе клинического исследования в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в 2015–2016 гг. было показано, что независимо от гестационного возраста дети появляются на свет с недостаточным уровнем кальцидиола. При этом медианы значений витамина D в крови у младенцев на первой неделе жизни не достигали 15 нг/мл, у 85% новорожденных уровень 25(ОН)D был ниже 20 нг/мл, а у трети детей — ниже 10 нг/мл. Наиболее низкий уровень кальцидиола ($8,1 [3,3–14,5]$ нг/мл) у глубоко недоношенных детей был выявлен зимой и наиболее высокий — летом ($17,9 [4,5–29,3]$ нг/мл; $p < 0,05$) [22].

В исследовании, проведенном в Ставропольском крае, средний уровень 25(ОН)D в сыворотке крови новорожден-

ных составил $9,9 \pm 0,7$ нг/мл. При этом среди доношенных новорожденных средний уровень витамина D составлял $9,2 \pm 0,8$ нг/мл, а у недоношенных — $10,7 \pm 1,1$ нг/мл [39].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ГИПОВИТАМИНОЗА D

В настоящее время активно обсуждаются вопросы, связанные с подбором адекватных профилактических доз витамина D для недоношенных и маловесных детей, а также возможность начала его приема с первых дней жизни. Установлено, что у недоношенных детей, получавших витамин D в дозе 800 МЕ/сут, средняя концентрация 25(OH)D в крови составила $92,0 \pm 16,4$ нг/мл, в то время как в группе, получавшей 400 МЕ/сут, — $57,0 \pm 17,2$ нг/мл, ($p < 0,001$). ВОЗ также обращает внимание на то, что у недоношенных детей курсовое применение витамина D в течение 4 нед. в суточной дозе 800 МЕ значительно повышает концентрацию кальцидиола в крови по сравнению с теми случаями, когда используется доза 400 МЕ/сут [42, 43].

В постнатальном периоде практические рекомендации по коррекции гиповитаминоза D в настоящее время учитывают не только влияние витамина D на костно-мышечную систему, но и широкий спектр биологических эффектов в отношении других органов и физиологических систем. Так, уровень 25(OH)D в сыворотке крови 20 нг/мл (50 нмоль/л) считается достаточным для предотвращения рахита и остеомалации, чему соответствует ежедневное потребление 400 МЕ витамина D. Критерием достаточности витамина D в организме, с учетом его плейотропного действия, является сывороточная концентрация 25(OH)D в пределах 30–50 нг/мл, которая может поддерживаться ежедневным потреблением 400–2000 МЕ витамина D [44].

В соответствии с рекомендациями для стран Центральной Европы ежедневная дотация витамина D составляет 400 МЕ и не зависит от типа вскармливания, начинается с первых дней жизни и продолжается до 6 мес. Во втором полугодии доза варьирует в пределах 400–600 МЕ/сут в зависимости от диеты. Считается, что доза до 1000 МЕ/сут безопасна. Особую группу составляют недоношенные дети, которые нуждаются в дополнительной дотации витамина D в количестве 400–800 МЕ/сут до достижения постконцептуального возраста 40 нед. с последующим переходом на режим дозирования, рекомендуемый для доношенных младенцев [45]. Комитет по питанию ESPGHAN рекомендует 800–1000 МЕ/сут витамина D для недоношенных детей [42].

В рекомендациях итальянских педиатров считается целесообразным независимо от типа вскармливания назначать витамин D в дозе 400 МЕ/сут в течение первого года жизни, начиная с рождения. При наличии факторов риска (темный цвет кожи, хронические заболевания почек и печени, синдромы нарушенного кишечного всасывания) доза должна быть увеличена до 1000 МЕ/сут. Для недоношенных детей предлагается особый режим дозирования: с первых дней 200–400 МЕ/сут витамина D. При этом указанная суточная доза является суммарной, т. к. складывается из всех количеств витамина D, поступающего в организм в составе парентерального и энтерального питания, а также фортификаторов. К моменту, когда ребенок набирает массу тела 1500 г, а объем энтерального питания возрастает до 100 мл/кг, рекомендовано увеличить дозу витамина D до 400–800 МЕ/сут. После достижения постконцептуального возраста 40 нед. ежедневная дотация витамина D составляет 400 МЕ/сут [46].

Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии (2013) [47] начальная доза для детей с очень низкой массой тела составляет 200–400 МЕ/сут, для младенцев с весом более 1500 г доза увеличивается до 400 МЕ/сут (максимально — до 1000 МЕ/сут) на фоне полного энтерального питания фортифицированным грудным молоком или специальными заменителями женского молока (формулами для недоношенных детей).

Следует отметить, что рекомендуемые дозы не всегда позволяют достичь достаточной концентрации кальцидиола в крови у недоношенных детей. В исследовании S.Y. Cho et al. (2017) [48] показано, что при исходном уровне 25(OH)D менее 10 нг/мл даже через 4 нед. приема витамина D в дозе 800 МЕ/сут только у 23% детей концентрация кальцидиола превышала 30 нг/мл. В связи с этим у недоношенных с очень низкой массой тела при рождении рекомендуется проводить мониторинг уровня кальцидиола. Обязательное определение исходного уровня 25(OH)D для индивидуального подбора дозы витамина D у недоношенных и детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, предлагается также и в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» [49]. Однако в современных условиях реализовать это положение на практике весьма трудно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные определяют необходимость проведения в России исследований по отработке эффективных и безопасных доз витамина D для недоношенных и маловесных детей, с последующей разработкой клинических рекомендаций и дополнений в Национальную программу «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации» (2018) [49], в которой в настоящее время не прописаны режимы дозирования витамина D в зависимости от срока гестации и массы тела ребенка при рождении. В настоящее время заканчивается разработка протокола многоцентрового исследования, которое авторы планируют провести в различных климатогеографических регионах России. Появление холекальциферола с дозой 200 МЕ в 1 капле (Детримакс® бэби) [50] позволит в ходе планируемого исследования варьировать подбор доз для оценки их эффективности и безопасности, что станет основой для разработки рекомендаций по профилактическому режиму дозирования витамина D у маловесных, рожденных раньше срока и доношенных новорожденных детей.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Юнифарм» за помощь в сборе научных данных для подготовки настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC “Unipharm” for the assistance in collecting scientific data for this publication.

Литература

1. Haussler M.R., Jurutka P.W., Hsieh J.C. et al. New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone*. 1995;17(2 Suppl):33S–38S. DOI: 10.1016/8756-3282(95)00205-r.
2. Haussler M.R., Haussler C.A., Jurutka P.W. et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. 1997;154(Suppl 1):S75–S73.
3. Takeda E., Yamamoto H., Miyamoto K. Regulation of gene expression and vitamin. *Nihon Rinsho*. 1999;57(10):2295–2300.
4. Hewison M., Gacad M.A., Lemire J., Adams J.S. Vitamin D as a cytokine and hematopoietic factor. *Rev. Endocr. Metab. Disord*. 2001;2:217–227.

5. Issa L.L., Leong G.M., Sutherland R.L., Eisman J. Vitamin D analogue-specific recruitment of vitamin D receptor coactivators. *AJ Bone Miner Res.* 2002;17(5):879–890. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.5.879.
6. Nezbedova P., Brtko J. Ialpha,25-dihydroxyvitamin D3 inducible transcription factor and its role in the vitamin D action. *Endocr Regul.* 2004;38(1):29–38.
7. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8–28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
8. Wang T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173:2909–2912.
9. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med.* 2010;88(5):441–450. DOI: 10.1007/s00109-010-0590-9.
10. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):84–87. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.003.
11. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517–525. DOI: 10.3945/an.112.002162.
12. Hollis B.W., Wagner C.L. Clinical review: the role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4619–4628. DOI: 10.1210/jc.2013-2653.
13. Захарова И.Н., Боровик Т.Э., Творогова Т.М. и др. Витамин D: новый взгляд на роль в организме: учеб. пособие. М.: ГБОУ ДПО РМАПО; 2014.
14. Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Consilium Medicum. Педиатрия.* (Прил.). 2015;1:14–19.
15. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив.* 2018;10:115–127. DOI: 10.26442/terarkh20189010115-127.
16. Nguyen T.P., Yong H.E., Chollangi T. et al. Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction. *J Mol Med (Berl).* 2015;93:795–805. DOI: 10.1007/s00109-015-1267-1.
17. Al-Beltagi M., Rowiesha M., Elmashad A. et al. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(1):108–115. DOI: 10.1002/ppul.24552.
18. Crozier S.R., Harvey N.C., Inskip H.M. et al. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:57–63. DOI: 10.3945/ajcn.112.037473.
19. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr.* 2013;110:1895–1902. DOI: 10.1017/S0007114513001438.
20. Pfotenhauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117(5):301–305. DOI: 10.7556/jaoa.2017.055.
21. Заячникова Т.Е., Белан Э.Б., Красильникова А.С. Дефицит витамина D в системе «мать — плацента — плод» как фактор риска нарушений физического и неврологического развития у недоношенных детей. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019;5:20–25.
22. Нароган М.В., Рюмина И.И., Крохина К.Н. и др. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018;3(2):134–138.
23. Смирнова Г.И., Румянцев П.Е. Витамин D и аллергические болезни у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2017;20(3):166–172. DOI: 10.18821/1560-9561-2017-3-166-172.
24. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R. et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr.* 2015;166(5):1175–1180. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.055.
25. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H. et al. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2016;8(5):301. <https://doi.org/10.3390/nu8050301>.
26. Zia Z., Hashemi Z., Moghtaderi M. et al. The effect of maternal vitamin D deficiency on increased risk for hyperbilirubinemia in term newborns. *Int J Pediatr.* 2020;8(4):11141–11147. DOI: 10.22038/ijp.2019.42133.3548.
27. Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:194–204. DOI: 10.1007/s11914-014-0210-7.
28. Upala S., Sanguankeo A., Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:84–94. DOI: 10.1186/s12871-015-0063-3.
29. Yang L.R., Li H., Yang T.Y. et al. Relationship between vitamin D deficiency and early-onset neonatal sepsis *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2016;18(9):791–795. PMID: 27655531.
30. Ozdemir A.A., Cag Y. Neonatal vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):420–425. DOI: 10.12669/pjms.35.2.342.
31. Beyhan-Sagmen S., Baykan O., Balcan B., Ceyhan B. Association between severe vitamin D deficiency, lung function and asthma control. *Arch. Bronconeumol.* 2017;53(4):186–191. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.09.010.
32. Tylavsky F., Kocak M., Murphy L. et al. Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: a 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients.* 2015;7(12):9918–9930. DOI: 10.3390/nu7125499.
33. Pludowski P., Grant W.B., Bhattoa H.P. et al. Vitamin D status in Central Europe. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1–12. DOI: 10.1155/2014/589587.
34. Soliman A., Salama H., Alomar S. et al. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):697–703. DOI: 10.4103/2230-8210.113764.
35. Owie E., Afolabi B.B. Vitamin D deficiency in pregnant women and newborns in Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(5):616–621. DOI: 10.1080/01443615.2017.1396299.
36. Hanson C., Armas L., Lyden E., Anderson-Berry A. Vitamin D status and associations in newborn formula-fed infants during initial hospitalization. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(12):1836–1843. DOI: 10.1016/j.jada.2011.09.010.
37. Yilmaz B., Aygün C., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1889–1893. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331430.
38. Мальявская С.И., Карамьян В.Г., Кострова Г.Н., Лебедев А.В. Оценка уровня витамина D в пуповинной крови новорожденных г. Архангельска, рожденных в зимний период. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018;63(1):46–50.
39. Климов Л.Я., Долбня С.В., Курьянинова В.А. и др. Уровень витамина D у новорожденных детей Ставропольского края. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015;10:2:159–163.
40. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М. и др. Роль витамина D в системе «мать — плацента — плод». *Практическая медицина.* 2016;1(93):26–31.
41. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинойфекционной защиты. *Педиатрия.* 2017;96(4):171–179. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.
42. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
43. Anderson-Berry A., Thoene M., Wagner J. et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Dose impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One.* 2017;12(10):1–15. DOI: 10.1371/journal.pone.0185950.
44. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125–135. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
45. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319–327. DOI: 10.5603/ep.2013.0012.
46. Saggese G., Vierucci F., Prodam F. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018;44:1–40. DOI: 10.1186/s13052-018-0488-7.
47. Abrams S.A., Committee on Nutrition. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):1676–1683. DOI: 10.1542/peds.2013-0420.
48. Cho S.Y., Park H.K., Lee H.J. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr.* 2017;43:1–8. DOI: 10.1186/s13052-017-0361-0.
49. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018.
50. Детримак® бэби. Инструкция. (Электронный ресурс). URL: <https://detrimax.ru/instruktsiya-baby/>. Дата обращения: 02.05.2020.

References

1. Haussler M.R., Jurutka P.W., Hsieh J.C. et al. New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone.* 1995;17(2 Suppl):33S–38S. DOI: 10.1016/8756-3282(95)00205-r.
2. Haussler M.R., Haussler C.A., Jurutka P.W. et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol.* 1997;154(Suppl 1):S57–S73.
3. Takeda E., Yamamoto H., Miyamoto K. Regulation of gene expression and vitamin. *Nihon Rinsho.* 1999;57(10):2295–2300.
4. Hewison M., Gacad M.A., Lemire J., Adams J.S. Vitamin D as a cytokine and hematopoietic factor. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2001;2:217–227.
5. Issa L.L., Leong G.M., Sutherland R.L., Eisman J. Vitamin D analogue-specific recruitment of vitamin D receptor coactivators. *AJ Bone Miner Res.* 2002;17(5):879–890. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.5.879.
6. Nezbedova P., Brtko J. Ialpha,25-dihydroxyvitamin D3 inducible transcription factor and its role in the vitamin D action. *Endocr Regul.* 2004;38(1):29–38.
7. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8–28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.2004.
8. Wang T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004;173:2909–2912.
9. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med.* 2010;88(5):441–450. DOI: 10.1007/s00109-010-0590-9.
10. Cutolo M., Pizzorni C., Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):84–87. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.08.003.
11. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr.* 2012;3(4):517–525. DOI: 10.3945/an.112.002162.
12. Hollis B.W., Wagner C.L. Clinical review: the role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4619–4628. DOI: 10.1210/jc.2013-2653.
13. Zakharova I.N., Borovik T.E., Tvorogova T.M. et al. Vitamin D: a new look at the role in the body. *Tutorial. M.: GBOU DPO RMAPO; 2014 (in Russ.).*
14. Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. *Consilium Medicum. Peditriya (Suppl).* 2015;1:14–19 (in Russ.).
15. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив.* 2018;10:115–127 (in Russ.). DOI: 10.26442/terarkh20189010115-127.
16. Nguyen T.P., Yong H.E., Chollangi T. et al. Placental vitamin D receptor expression is decreased in human idiopathic fetal growth restriction. *J Mol Med (Berl).* 2015;93:795–805. DOI: 10.1007/s00109-015-1267-1.
17. Al-Beltagi M., Rowiesha M., Elmashad A. et al. Vitamin D status in preterm neonates and the effects of its supplementation on respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(1):108–115. DOI: 10.1002/ppul.24552.

18. Crozier S.R., Harvey N.C., Inskip H.M. et al. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey. *Am J Clin Nutr.* 2012;96:57–63. DOI: 10.3945/ajcn.112.037473.
19. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany. *Br J Nutr.* 2013;110:1895–1902. DOI: 10.1017/S0007114513001438.
20. Pfötenhauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. *J Am Osteopath Assoc.* 2017;117(5):301–305. DOI: 10.7556/jaoa.2017.055.
21. Zayachnikova T.E., Belan E.B., Krasnikova A.S. Vitamin D deficiency in the “mother — placenta — fetus” system as a risk factor for disorders of physical and neurological development in premature infants. *Russian Medical Review.* 2019;5:20–25 (in Russ.).
22. Narogan M.V., Rymina I.I., Krokhnina K.N. et al. Vitamin D in newborns and premature babies. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2018;3(21):134–138 (in Russ.).
23. Smirnova G.L., Rummyantsev R.E. Vitamin D and allergic diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2017;20(3):166–172 (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9561-2017-3-166-172.
24. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R. et al. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. *J Pediatr.* 2015;166(5):1175–1180. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.01.055.
25. Qin L.L., Lu F.G., Yang S.H. et al. Does maternal vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients.* 2016;8(5):301. <https://doi.org/10.3390/nu8050301>.
26. Zia Z., Hashemi Z., Moghtaderi M. et al. The effect of maternal vitamin D deficiency on increased risk for hyperbilirubinemia in term newborns. *Int J Pediatr.* 2020;8(4):11141–11147. DOI: 10.22038/ijp.2019.42133.3548.
27. Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:194–204. DOI: 10.1007/s11914-014-0210-7.
28. Upala S., Sanguankeo A., Permpalung N. Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:84–94. DOI: 10.1186/s12871-015-0063-3.
29. Yang L.R., Li H., Yang T.Y. et al. Relationship between vitamin D deficiency and early-onset neonatal sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2016;18(9):791–795. PMID: 27655531.
30. Ozdemir A.A., Cag Y. Neonatal vitamin D status and the risk of neonatal sepsis. *Pak J Med Sci.* 2019;35(2):420–425. DOI: 10.12669/pjms.35.2.342.
31. Beyhan-Sagmen S., Baykan O., Balcan B., Ceyhan B. Association between severe vitamin D deficiency, lung function and asthma control. *Arch. Bronconeumol.* 2017;53(4):186–191. DOI: 10.1016/j.arbres.2016.09.010.
32. Tylavsky F., Kocak M., Murphy L. et al. Gestational vitamin 25(OH)D status as a risk factor for receptive language development: a 24-month, longitudinal, observational study. *Nutrients.* 2015;7(12):9918–9930. DOI: 10.3390/nu7125499.
33. Pludowski P., Grant W.B., Bhattoa H.P. et al. Vitamin D status in Central Europe. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1–12. DOI: 10.1155/2014/589587.
34. Soliman A., Salama H., Alomar S. et al. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):697–703. DOI: 10.4103/2230-8210.113764.
35. Owie E.A., Afolabi B.B. Vitamin D deficiency in pregnant women and newborns in Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(5):616–621. DOI: 10.1080/01443615.2017.1396299.
36. Hanson C., Armas L., Lyden E., Anderson-Berry A. Vitamin D status and associations in newborn formula-fed infants during initial hospitalization. *J Am Diet Assoc.* 2011;111(12):1836–1843. DOI: 10.1016/j.jada.2011.09.010.
37. Yilmaz B., Aygün C., Çetinoğlu E. Vitamin D levels in newborns and association with neonatal hypocalcemia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(14):1889–1893. DOI: 10.1080/14767058.2017.1331430.
38. Malyavskaya S.I., Karamyan V.G., Kostrova G.N., Lebedev A.V. Assessment of the level of vitamin D in the umbilical cord blood of newborns born in Arkhangel'sk in the winter period. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2018;63(1):46–50 (in Russ.).
39. Klimov L.Ya., Dolbnya S.V., Kuryaninova V.A. et al. Vitamin D levels in newborns children of Stavropol region. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2015;10:2:159–163 (in Russ.).
40. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh., Zakirova A.M. et al. The role of vitamin D in the “mother — placenta — fetus” system. *Prakticheskaya meditsina.* 2016;1(93):26–31 (in Russ.).
41. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Kasyanova A.N. et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D in the formation of anti-infective protection. *Pediatriya.* 2017;96(4):171–179 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.
42. Agostoni C., Buonocore G., Carnielli V.P. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85–91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
43. Anderson-Berry A., Thoenen M., Wagner J. et al. Randomized trial of two doses of vitamin D3 in preterm infants <32 weeks: Does impact on achieving desired serum 25(OH)D3 in a NICU population. *PLoS One.* 2017;12(10):1–15. DOI: 10.1371/journal.pone.0185950.
44. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125–135. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
45. Pludowski P., Karczarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319–327. DOI: 10.5603/ep.2013.0012.
46. Saggese G., Vierucci F., Prodam F. et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr.* 2018;44:1–40. DOI: 10.1186/s13052-018-0488-7.
47. Abrams S.A., Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):1676–1683. DOI: 10.1542/peds.2013-0420.
48. Cho S.Y., Park H.K., Lee H.J. Efficacy and safety of early supplementation with 800 IU of vitamin D in very preterm infants followed by underlying levels of vitamin D at birth. *Ital J Pediatr.* 2017;43:1–8. DOI: 10.1186/s13052-017-0361-0.
49. National program “Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction”. M.: Pediatrician; 2018 (in Russ.).
50. Detrimax® baby. Instruction (Electronic resource). URL: <https://detrimax.ru/instruktsiya-baby/>. Access date: 02.05.2020 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ORCID iD 0000-0003-4200-4598;

¹Мальцев Станислав Викторович — д.м.н., профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ORCID iD 0000-0002-6203-2134;

²Зубков Виктор Васильевич — д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, ORCID iD 0000-0001-8366-5208;

³Курьянинова Виктория Александровна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней, ORCID iD 0000-0002-0731-7153;

^{1,4}Дмитриев Андрей Владимирович — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, профессор кафедры неонатологии им. профессора В.В. Гаврюшова, ORCID iD 0000-0002-8202-3876;

⁵Малаянская Светлана Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ORCID iD 0000-0003-2521-0824;

⁶Мальцева Лариса Ивановна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID iD 0000-0003-0999-4374;

³Верисокина Наталья Евгеньевна — ассистент кафедры факультетской педиатрии, ORCID iD 0000-0001-5444-8351;

³Климов Леонид Яковлевич — д.м.н., доцент, декан педиатрического факультета, ORCID iD 0000-0001-7248-1614;

⁷Васильева Эльвира Николаевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID iD 0000-0002-7677-7735;

¹Крушельницкий Анатолий Александрович — врач-неонатолог, соискатель кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ORCID iD 0000-0002-2853-3875;

¹Махаева Анастасия Владимировна — врач-педиатр, соискатель кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ORCID iD 0000-0002-0006-5889;

¹Ждакаева Екатерина Дмитриевна — клинический ординатор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ORCID iD 0000-0002-1065-1355;

¹Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии им. профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе, ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

²ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова». 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

³ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

⁴ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

⁵ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России. 163000, Россия, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.

⁶КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

⁷ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова». 428015, Россия, г. Чебоксары, Московский просп., д. 15.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансо-

вой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 30.04.2020.

About the authors:

¹Irina N. Zakharova — MD, PhD, Professor, Head of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0003-4200-4598;

¹Stanislav V. Mal'tsev — MD, PhD, Professor of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-6203-2134;

²Victor V. Zubkov — MD, PhD, Professor, Director of the Institute of Neonatology & Pediatrics, ORCID iD 0000-0001-8366-5208;

³Viktoriya A. Kur'yantinova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases, ORCID iD 0000-0002-0731-7153;

^{1,4}Andrey V. Dmitriev — MD, PhD, Associate Professor, Head of The Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics, Professor of Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, ORCID iD 0000-0002-8202-3876;

⁵Svetlana I. Malyavskaya — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0003-2521-0824;

⁶Larisa I. Maltseva — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-0999-4374;

³Natal'ya E. Verisokina — MD, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, ORCID iD 0000-0001-5444-8351;

³Leonid Ya. Klimov — MD, PhD, Associate Professor, Dean of Pediatric Faculty, ORCID iD 0000-0001-7248-1614;

⁷El'vira N. Vasil'eva — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, ORCID ID 0000-0002-7677-7735;

¹Anatoliy A. Krushel'nitskiy — MD, neonatologist, postgraduate student of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-2853-3875;

¹Anastasiya V. Makhaeva — MD, pediatrician, postgraduate student of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-0006-5889;

¹Ekaterina D. Zhidakaeva — MD, resident of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-1065-1355;

¹Andrey L. Zaplatnikov — MD, PhD, Professor, Vice-chancellor for Instructional Work, Head of Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, Professor of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation.

²V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation.

³Stavropol State Medical University. 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation.

⁴Ryazan State Medical University. 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation.

⁵North State Medical University. 51, Troitskiy av., Arkhangel'sk, 163000, Russian Federation.

⁶Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 11, Mush-tari str., Kazan, 420012, Russian Federation.

⁷I.N. Ul'yanov Cheboksary State University. 15, Moskovskiy av., Cheboksary, 428015, Russian Federation.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 30.04.2020.**

НОВИНКА ДЛЯ ДЕТЕЙ С РОЖДЕНИЯ!

DETRIMAX®
BABY D₃



ДЕТРИМАКС® БЭБИ
способствует поддержанию
витамина D в норме



чистый* масляный раствор
холекальциферола во флаконе
с удобным дозатором!

* не содержит бензиловый спирт, арахисовое масло, ароматизаторы, красители, подсластители.

РЕКЛАМА

000 «Юнифарм», 115162, г. Москва,
ул. Шаболовка, д. 31, стр. Б, Россия, тел.: +7 (495) 995-77-67
Свидетельство о государственной регистрации: № АМ.01.48.01.003.Р.000114.07.19



БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Е.С. Беляева¹, Н.А. Сусулева^{1,2}, Т.Т. Валиев^{1,2}

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: результаты лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей в настоящее время очень успешные благодаря использованию современных риск-адаптированных программ терапии. Общая выживаемость пациентов с ЛХ превышает 90%, в связи с чем дальнейшее совершенствование протоколов лечения должно быть направлено на снижение токсичности и отдаленных побочных эффектов.

Цель исследования: улучшить результаты лечения распространенных стадий ЛХ в детской когорте больных за счет интенсивной риск-адаптированной химиотерапии и дифференцированного подхода в назначении лучевой терапии.

Материал и методы: в исследование включены 134 пациента детского возраста с впервые установленным диагнозом ЛХ, от II (с большой опухолевой массой) до IV стадии заболевания. Всем больным проводилась морфо-иммунологическая верификация диагноза, а для определения стадии использовались инструментальные методы (радиоизотопные исследования с галлием⁶⁷/технецием⁹⁹, рентгеновская компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография). Терапия проводилась по протоколу ЛХ-2007 НИИ ДОГ, основанному на схеме escBEACOPP. Для оценки эффективности проведенной терапии использовали анализ показателей общей (ОВ), безрецидивной (БРВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ SPSS19.0.

Результаты исследования: риск-адаптированная терапия, основанная на сроках достижения полного эффекта, позволила получить при неблагоприятных стадиях ЛХ высокие показатели выживаемости. Так, 14-летняя ОВ составила 97,7±1,3%, БРВ — 92,2±2,4%, БСВ — 90,7±2,6%. Одним из отдаленных неблагоприятных эффектов терапии является развитие вторых опухолей (например, рака молочной железы при проведении лучевой терапии на область средостения). При достижении раннего (после 4 курсов химиотерапии) полного эффекта у девочек удалось отказаться от проведения лучевой терапии без снижения результатов лечения: ОВ составила 98,5±1,5%.

Заключение: дифференцированная терапия ЛХ по протоколу ЛХ-2007 НИИ ДОГ позволила получить высокие показатели выживаемости у подавляющего числа больных, а при достижении раннего полного эффекта отказаться от лучевой терапии у девочек без снижения результатов лечения. Полученные результаты позволяют рекомендовать данный протокол для лечения детей с распространенными стадиями ЛХ и с исходной большой массой опухоли.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, химиотерапия, лучевая терапия, дети, выживаемость.

Для цитирования: Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):149–154. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154.

The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children

E.S. Belyaeva¹, N.A. Susuleva^{1,2}, T.T. Valiev^{1,2}

¹Scientific Research Center of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: currently, Hodgkin lymphoma (HL) in children is characterized by excellent treatment outcomes due to the use of modern risk-adapted treatment strategies. Overall survival rate for HL is more than 90%, therefore, further development of therapeutic protocols should be focused on minimizing toxicity and late adverse reactions.

Aim: to improve HL treatment outcomes in children by intensive risk-adapted chemotherapy and personalized approach to radiotherapy.

Patients and Methods: 134 children with HL stage II (with large tumor mass) to IV diagnosed for the first time were enrolled in the study. Morphological immunological verification of the diagnosis was performed in all children. HL was staged using imaging techniques (i.e., gallium-67 or technetium-99 imaging, computed tomography, positron-emission tomography). HL-2007 SRC POH protocol based on escBEACOPP regimen was applied. To assess treatment efficacy, overall, relapse-free, and event-free survival rates were calculated. Statistical analysis was performed using SPSS19.0 software.

Results: risk-adapted treatment based on the terms of complete remission achievement has provided high survival rates even in advanced HL stages. Thus, 14-year overall survival rate was 97.7±1.3%, relapse-free survival rate 92.2±2.4%, and event-free survival rate 90.7±2.6%.

Among late adverse reactions, secondary tumors (i.e., breast cancer after mediastinal radiotherapy) were reported. In girls with early (after 4 chemotherapy courses) complete response, we were able to avoid radiotherapy which was not associated with poorer treatment outcomes (overall survival rate was 98.5±1.5%).

Conclusion: *personalized HL treatment using HL-2007 SRC POH regimen provides high survival rate in most children and the avoidance of radiotherapy in girls with early complete response without negative impact on treatment outcomes. Our findings demonstrate that this therapeutic regimen can be recommended for children with advanced HL and large tumor mass at baseline.*

Keywords: *Hodgkin lymphoma, chemotherapy, radiotherapy, children, survival.*

For citation: *Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):149–154. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-149-154.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лимфома Ходжкина (ЛХ) у детей является одним из наиболее успешно поддающихся лечению онкологических заболеваний, главным образом за счет высокоэффективной химиотерапии. Общая выживаемость (ОВ) в течение 5–10 лет превышает 90%. Бессымитная выживаемость (БСВ) колеблется в зависимости от исходного статуса больного. Если при ранних стадиях заболевания БСВ высокая и составляет более 95%, то при распространенных стадиях она снижается до 75% [1, 2]. Наиболее значимым фактором, влияющим на эффективность лечения, является объем исходной опухоли, оцениваемый по размерам конгломератов лимфатических узлов (особенно лимфатических узлов средостения) и числу зон поражения, определяющим скорость достижения полного эффекта. Скорость достижения полного эффекта достоверно коррелирует с риском развития рецидива и прогрессирования болезни [3, 4]. Последние десятилетия доля пациентов с отсутствием полного эффекта или рецидивом заболевания практически не меняется и составляет 25–35% [5, 6]. Попытки интенсификации лечения ЛХ путем повышения доз лучевой терапии привели к увеличению числа развития вторых опухолей, а также инвалидизации, связанной с отсроченными осложнениями, при отсутствии значимого прогресса показателей выживаемости [5, 7]. The German Hodgkin Lymphoma Study Group (Немецкая группа по изучению ЛХ) разработала концепцию ранней интенсификации терапии для пациентов с распространенными стадиями ЛХ и наличием факторов риска. Доказано преимущество интенсивных программ, основанных на схеме ВЕАСОРР (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон) в стандартных и эскалированных дозах у взрослых пациентов [6, 8]. В 1999 г. The Children’s Cancer Group (Группа по изучению рака у детей) начала проведение исследовательского протокола, основанного на интенсифицированной схеме escВЕАСОРР, среди детей с распространенными стадиями ЛХ [9]. Полученные предварительные результаты показали более высокую эффективность по сравнению с классическими схемами химиотерапии и стандартной схемой ВЕА-

СОРР без усиления токсичности [5, 6, 8–10]. Основные результаты подтвердили эффективность данной стратегии и показали пятилетнюю БСВ 94% [4].

Кроме достижения высоких показателей выживаемости больных ЛХ, не менее значимыми проблемами в клинической онкологии остаются обеспечение высокого качества жизни и снижение отдаленных эффектов проведенной терапии (миокардиальные и эндокринные дисфункции, развитие вторых опухолей). За счет применения интенсивных схем химиотерапии оказалось возможным редуцировать дозы последующей лучевой терапии, а при достижении раннего полного эффекта отказаться от лучевой терапии в комплексном лечении ЛХ.

Следовательно, анализ и обобщение отечественного опыта по изучению эффективности программной полихимиотерапии в лечении распространенных стадий ЛХ вызывают несомненный интерес и являются важными с научно-практической точки зрения.

Цель исследования: улучшить результаты лечения распространенных стадий ЛХ в детской когорте больных за счет интенсивной риск-адаптированной химиотерапии и дифференцированного подхода в назначении лучевой терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

С 01.11.2003 по 01.06.2019 по протоколу ЛХ-2007 НИИ ДОГ (НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»), основанному на режиме escВЕАСОРР, было пролечено 134 ребенка с впервые диагностированной ЛХ. Всем детям была установлена IV стадия заболевания или II–III стадия с наличием большой опухолевой массы (опухолевые конгломераты ≥10 см в диаметре или опухоль средостения, занимающая более 1/3 диаметра грудной клетки на уровне средостения). Преобладали дети пубертатного возраста (табл. 1). Соотношение мальчиков и девочек — 1:1,06.

У всех детей диагноз ЛХ был подтвержден при гистологическом исследовании опухолевой ткани, у 75,4% — диагноз подтвержден иммунологически. Преобладал морфологический вариант нодулярного склероза (88,8%).

Таблица 1. Распределение больных лимфомой Ходжкина по полу и возрасту

Table 1. Age and sex distribution of patients with Hodgkin lymphoma

Пол / Sex	Возраст / Age	3–7 лет, n (%) 3–7 years, n (%)	7,1–12 лет, n (%) 7.1–12 years, n (%)	12,1 года и старше, n (%) 12.1 years and older, n (%)	Всего, n (%) Total, n (%)
Мальчики / Boys		7 (5,2)	18 (13,4)	40 (29,9)	65 (48,5)
Девочки / Girls		2 (1,5)	14 (10,4)	53 (39,6)	69 (51,5)
Всего (мальчики/девочки) Total (boys/girls)		9 (77,8/22,2)	32 (56,2/43,8)	93 (43/57)	134 (48,5/51,5)

Для стадирования ЛХ использовалась классификация Ann Arbor в модификации Cotswold (1989 г.). Было выявлено превалирование IV стадии заболевания в 47,8% случаев, III стадия диагностирована в 20,9% случаев, II (с большой опухолевой массой) — в 31,3% случаев. Симптомы интоксикации полностью отсутствовали у 31,3% пациентов, были представлены температурной реакцией у 77 (59,7%) пациентов, снижением массы тела у 32 (23,9%), кожным зудом и потливостью у 17,2% и 18,7% пациентов соответственно. Сочетание двух и более симптомов отмечено у 40 (29,9%) пациентов.

Методы обследования

Для выявления очага первичного опухолевого роста и оценки степени распространения процесса всем детям проведено обследование, включавшее: тщательный сбор анамнеза, клинический осмотр, исследование гемограммы и биохимических показателей сыворотки крови, цитологическое исследование костномозгового пунктата и пунктата пораженного лимфатического узла, морфо-иммунологическое исследование. Кроме того, в обследование входил также комплекс лучевых методов диагностики: рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ультразвуковая томография зон периферических лимфатических узлов, переднего средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки (РКТ), радиоизотопное исследование всего тела с цитратом галлия, радиоизотопное исследование костной системы с ^{99m}Tc-технефором, позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (табл. 2). При оценке эффекта терапии ПЭТ проводилась с визуальным анализом данных по пятибалльной шкале (Deauville, 2009).

Наиболее частой зоной поражения были лимфатические узлы средостения — у 127 (94,8%) пациентов. Поражение лимфатических узлов выше уровня диафрагмы зафиксировано у 71 (53%) пациента, ниже — у 1 (0,7%). Зоны по обе стороны диафрагмы были поражены у 62 (46,3%) пациентов.

Перед началом каждого цикла химиотерапии проводилась оценка эффекта с помощью УЗИ зон первично выявленного поражения, а также рентгенография грудной клетки

или рентгеновская компьютерная томография с контрастированием в случаях внутригрудной локализации.

После 4 курсов химиотерапии повторялся весь комплекс первичного обследования. Критерии оценки эффекта были следующими:

- ♦ **Полный эффект (ПЭ):** отсутствие всех проявлений заболевания, в т. ч. выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.
- ♦ **Частичный эффект 1 (ЧЭ-1):** купирование симптомов интоксикации, сокращение опухолевой массы на 70% и более, нормальное распределение ⁶⁷Ga, отсутствие очагов в легких, снижение уровня накопления ^{99m}Tc в костях, DC (шкала Deauville) менее 4 по ПЭТ-КТ.
- ♦ **Частичный эффект 2 (ЧЭ-2):** купирование симптомов интоксикации, сокращение размеров опухоли во всех локализациях более чем на 50%, DC — 4 и менее по ПЭТ-КТ.
- ♦ **Стабилизация болезни:** отсутствие критериев ПЭ, ЧЭ или прогрессирования.
- ♦ **Прогрессирование болезни (ПБ):** любой значимый рост опухоли или появление новых локализаций, подтвержденных морфологически.

ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ

Всем детям с распространенными стадиями ЛХ проводилась индукция ремиссии, состоящая из 4 курсов химиотерапии в режиме escBEACOPP: блеомицин 10 Ед/м² внутривенно (в/в) 8-й день, этопозид 200 мг/м² в/в капельно 1, 2, 3-й дни, доксорубин 35 мг/м² в/в капельно 1-й день, циклофосамид 1200 мг/м² в/в капельно 1-й день, винкристин 2 мг/м² в/в 8-й день, прокарбазин 100 мг/м² внутрь 1–7-й дни, преднизолон 20 мг/м² внутрь 1–14-й дни. Особенностью предложенной терапии было снижение по сравнению со стандартными режимами химиотерапии суммарной дозы прокарбазина на 50%, преднизолона на 50%, доксорубина до 35 мг/м² вместо 50 мг/м² и лучевой терапии до 20 Гр при сокращении опухоли более 70% после 4 курсов и полном ответе после 8 курсов химиотерапии.

Дальнейшее лечение зависело от полноты достигнутого эффекта (рис. 1) и различалось у мальчиков и де-

Таблица 2. Характеристика инструментальных методов обследования, используемых при установлении диагноза и оценке эффекта терапии

Table 2. Imaging tests used to diagnose and monitor treatment response

Метод обследования Test	Количество пациентов, n (%) Number of patients, n (%)		
	до лечения before treatment	после 4 курсов ПХТ after 4 PCT courses	после окончания ПХТ after PCT
РИД с галлием Gallium imaging	50 (37,3)	36 (26,9)	44 (32,8%)
РИД с технецием Technetium imaging	82 (63,4)	34 (28,4)	41 (30,6)
РКТ / СТ	125 (93,3)	123 (91,8)	128 (95,5)
ПЭТ-КТ / PET-CT	50 (67)	58 (43,3)	61 (45,5)

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия, РИД – радиоизотопная диагностика, РКТ – рентгеновская компьютерная томография, ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

Note. PCT – polychemotherapy, CT – computed tomography, PET – positron-emission tomography.

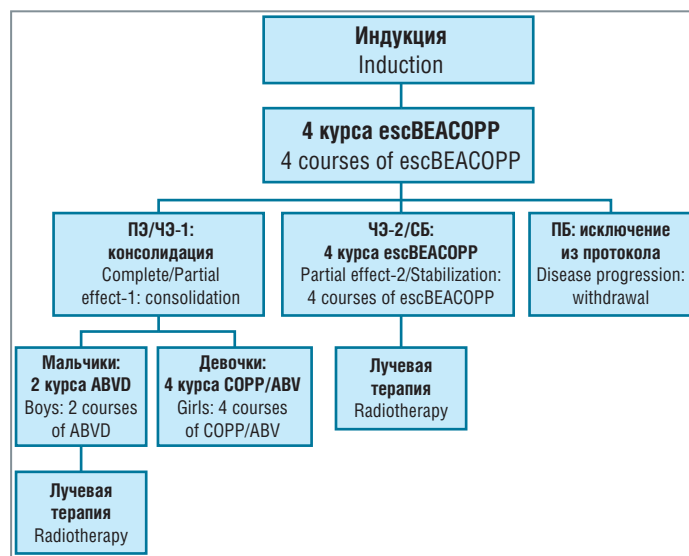


Рис. 1. Схема лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Fig. 1. Treatment regimen for advanced Hodgkin lymphoma in children

вочек. Мальчики, у которых эффект от 4 курсов escBEACOPP был расценен как ПЭ или ЧЭ-1, получали 2 курса в стандартном режиме ABVD (доксорубин 25 мг/м², блеомицин 10 МЕ/м², винбластин 6 мг/м², дакарбазин 375 мг/м²) с последующим облучением зон первично выявленного поражения в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр. Девочки в этой ситуации получали еще 4 курса химиотерапии COPP/ABV (циклофосфамид 600 мг/м² в/в капельно 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² в/в 1-й день, прокарбазин 100 мг/м² внутрь 1–7-й дни, преднизолон 20 мг/м² внутрь 1–14-й дни, доксорубин 35 мг/м² в/в капельно 8-й день, блеомицин 10 Ед/м² в/в 8-й день, винбластин 6 мг/м² в/в 8-й день). Консолидирующая лучевая терапия девочкам не проводилась.

Если эффект лечения оценивался как ЧЭ-2, то независимо от пола проводилось еще 4 курса escBEACOPP с последующим облучением в СОД 20–30 Гр. Прогрессирование ЛХ являлось показанием для исключения из исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее быстрое достижение полного эффекта в результате проводимой химиотерапии у детей с ЛХ позволяет надеяться на более высокую выживаемость, а также снижает интенсивность дальнейшей химиотерапии. Оценка эффекта после 4 курсов химиотерапии по схеме escBEACOPP показала, что у 116 (86,6%) детей достигнуто сокращение объема опухоли более чем на 70%. У 8 детей из этой группы, несмотря на хороший ответ на лечение, сохранялись очаги в паренхиме легких, что потребовало проведения дополнительных 4 курсов химиотерапии escBEACOPP. Также дополнительные 4 курса химиотерапии escBEACOPP были проведены пациентам с ЧЭ-2. У двух пациентов наблюдалась стабилизация болезни и в дальнейшем отмечено рефрактерное течение ЛХ (табл. 3).

Из 134 больных у 9 (6,7%) зарегистрирован рецидив ЛХ в зонах первичного поражения, у 2 (1,5%) зафиксирована рефрактерная форма ЛХ. Один (0,7%) ребенок умер во время консолидирующей лучевой терапии в состоянии полной ремиссии от двусторонней пневмонии и сепсиса. У остальных (91,1%) детей сохраняется состояние полной ремиссии.

БРВ составила 92,2±2,4%, БСВ — 90,7±2,6%, средняя продолжительность наблюдения — 177,1±4,6 мес., ОВ — 97,7±1,3%, средняя продолжительность наблюдения — 189,7±2,4 мес. (рис. 2).

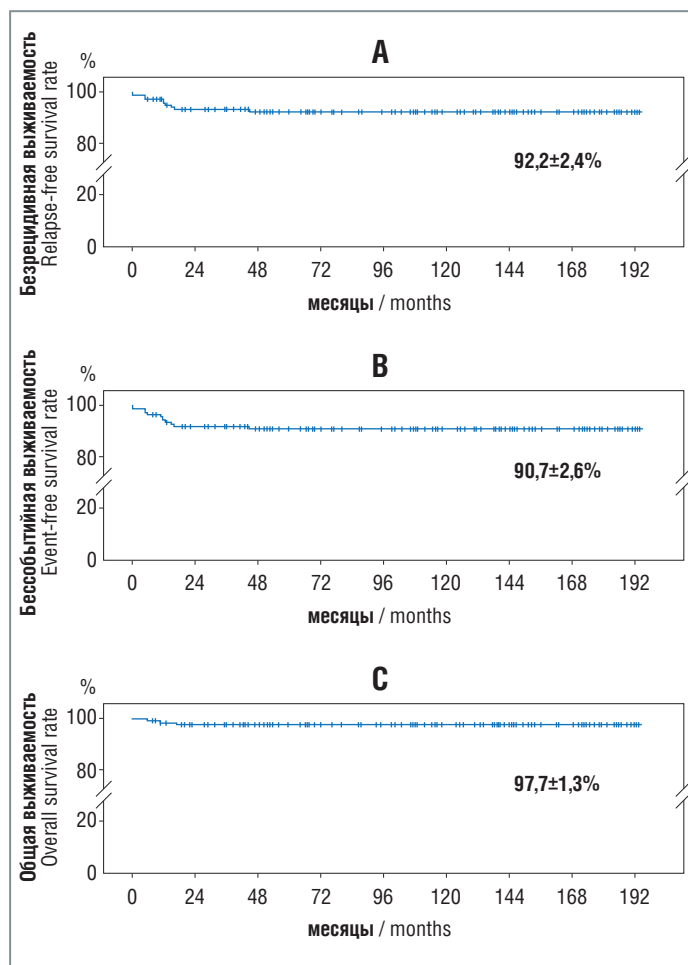


Рис. 2. Безрецидивная (А), бессобытийная (В) и общая (С) выживаемость детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина

Fig. 2. Relapse-free (A), event-free (B) and overall (C) survival rate of children with advanced Hodgkin lymphoma

Не было отмечено разницы между БСВ, БРВ и ОВ у мальчиков и девочек. Одной из особенностей протокола было исключение лучевой терапии у 47 девочек с достигнутой ПЭ и ЧЭ-1. Рецидив заболевания в этой группе больных развился у 5 девочек: 2 поздних рецидива, 2 ранних (до 1 года от окончания лечения), 1 сверхранний. Все рецидивы возникли в зоне первичного поражения. ОВ в группе 47 девочек составила 98,5±1,5%: без лучевой терапии — 100%, с лучевой терапией — 90,9±8,7%. БРВ девочек — 92,1±3,4%: без лучевой терапии — 89,3±4,6%, с лучевой терапией — 100% (рис. 3).

Согласно протоколу лучевую терапию получили 80 пациентов: в стандартных дозах (СОД 20 Гр на области первичного поражения) — 36 (47,5%), с увеличением доз (СОД 26–30 Гр) — 42 (52,5%) пациента. Не отмечено разницы между БРВ у этих групп (97,4±2,6%) (рис. 4А), ОВ при облучении в стандартных дозах составила 100%, в группе с увеличением дозы — 95,1±3,4% (рис. 4В).

Токсичность

Проведение химиотерапии по схеме escBEACOPP вызвало главным образом гематологическую токсичность. У всех детей отмечено снижение количества лейкоцитов и гранулоцитов периферической крови в той или иной степени. В 85% случаев наблюдалось снижение количества

Таблица 3. Оценка эффекта после 4 курсов escBEACOPP у больных лимфомой Ходжкина

Table 3. Assessing treatment response after 4 courses of escBEACOPP for Hodgkin lymphoma

Эффект Response	Количество детей / Number of children	
	n	%
Полный / Complete	43	32,1
Частичный-1 / Partial-1	73	54,5
Частичный-2 / Partial-2	16	11,9
Стабилизация / Stabilization	2	1,5
Всего / Total	134	100,0

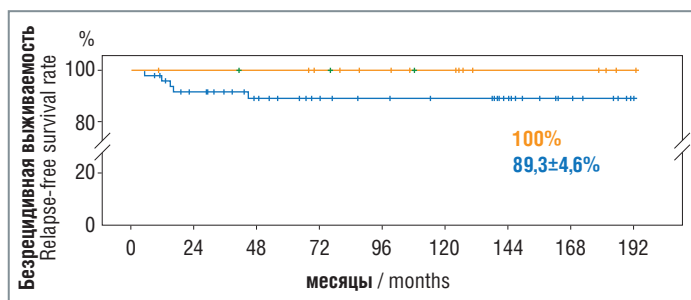


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость девочек с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина в зависимости от проведения (желтая кривая) или отсутствия (синяя кривая) лучевой терапии

Fig. 3. Relapse-free survival rate of girls with advanced Hodgkin lymphoma depending on radiotherapy (yes – yellow curve, no – blue curve)

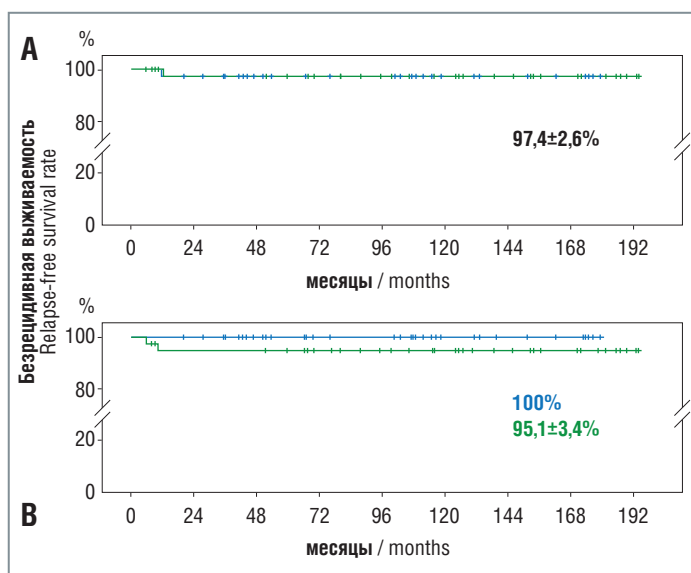


Рис. 4. Безрецидивная (А) и общая (В) выживаемость пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина в зависимости от дозы лучевой терапии (синяя кривая – стандартная доза, зеленая кривая – увеличенная доза)

Fig. 4. Relapse-free (A) and overall (B) survival rate of children with advanced Hodgkin lymphoma depending on radiotherapy dose (blue curve – standard-dose radiotherapy, yellow curve – high-dose radiotherapy)

лейкоцитов III–IV степени (ниже $1,9 \times 10^9/\text{л}$), в 95% случаев отмечена гранулоцитопения ниже $0,9 \times 10^9/\text{л}$. Глубокая тромбоцитопения ($<25 \times 10^9/\text{л}$) и анемия (гемоглобин $<65 \text{ г/л}$) регистрировались в единичных случаях, и только после проведения 8 курсов escBEACOPP. Также в единичных случаях отмечены токсическая энтероколитопия и незначительная гепатотоксичность.

Обсуждение

Достижение быстрого и полного эффекта — необходимое условие на пути к излечению, независимо от применяемой программы. В результате у детей, получавших более интенсивную терапию, полный эффект достигался в более ранние сроки и в большем числе случаев, что позволило отдать преимущество этим программам. Уменьшение длительности терапии также оказалось немаловажным условием.

Наиболее широко распространенным протоколом неинтенсивной химиотерапии является GPOH-HD95, разработанный G. Schellong et al. Результаты лечения пациентов по данному протоколу оказались неудовлетворительными для группы с распространенными стадиями ЛХ (ОВ — $82,6 \pm 5,4\%$, БРВ — $88,7 \pm 2,0\%$) [11]. Одним из режимов временной и дозовой интенсивности при поддержке колониестимулирующими факторами (КСФ) являлся режим Stanford V. Результаты показали более высокую (89%) пятилетнюю выживаемость без прогрессирования ЛХ и ОВ — 96% [12]. Режим escBEACOPP предполагал также повышение интенсивности за счет сокращения интервала между курсами химиотерапии с помощью КСФ. Протоколы на основе данного режима показали высокие результаты и более ранние сроки выхода в ремиссию при отсутствии увеличения токсичности и крайне редком назначении КСФ. В представленном исследовании выживаемость детей с исходной большой опухолевой массой оказалась существенно выше (БРВ — $92,2 \pm 2,4\%$ и ОВ — $97,7 \pm 1,3\%$). Кроме того, у девочек с ПЭ и ЧЭ-1 удалось избежать лучевой терапии без уменьшения общей выживаемости. Хотя у 5 девочек развился рецидив заболевания в местах первичного поражения на различных сроках наблюдения, все они достигли повторной ремиссии в результате противорецидивной терапии и живы без повторного рецидива. Быстрое и полное достижение повторных ремиссий у девочек и их выздоровление, скорее всего, обусловлено исключением лучевой терапии при первичном лечении и возможностью использования этого вида терапии при рецидиве ЛХ.

Таким образом, подтверждается гипотеза о большем значении интенсивной химиотерапии в индукции ремиссии при лечении детей с распространенными стадиями ЛХ, чем более длительной и неинтенсивной комбинированной терапии. Отсутствие увеличения токсичности при интенсификации химиотерапии, возможно, обусловлено снижением суммарной дозы прокарбазина, доксорубина и преднизолона.

Заключение

Лечение детей с распространенными стадиями ЛХ по протоколу ЛХ-2007 НИИ ДОГ, основанному на схеме escBEACOPP, показало высокую эффективность и относительно приемлемую токсичность, заключающуюся главным образом в панцитопении периферической крови. Кроме того, благодаря более интенсивной химиотерапии удалось избежать лучевой терапии у 47 девочек, что, возможно, в будущем сократит вероятность развития у них опухоли молочных желез.

Полученные результаты позволяют рекомендовать данный протокол для лечения детей с распространенной ЛХ с исходной большой массой опухоли.

Литература/References

1. Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood*. 2015;126:514–521. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.514.
2. Mauz-Körholz C., Metzger M.L., Kelly K.M. et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2015;33:2975–2985. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4853.
3. McCarten K.M., Nade H.R., Shulkin B.L., Cho S.Y. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatric Radiology*. 2019;49:1545–1564. DOI: 10.1007/s00247-019-04529-8.
4. Kelly K.M., Sposto R., Hutchinson R. et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011;117(9):2596–2603. DOI: 10.1182/blood-2010-05-285379.

5. Arya L.S., Dinand V. Current strategies in the treatment of childhood Hodgkin's disease. *Indian Pediatr.* 2005;42:1115–1128. PMID: 16340052.
6. Diehl V., Franklin J., Pfeundsich M. et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:2386–2395. DOI: 10.1056/NEJMoa022473.
7. Illeman B.M.P., Raemaekers J.M.M., Tirelli U. et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2003;348:2396–2406. DOI: 10.1056/NEJMoa022628.
8. Klimm B., Diehl V., Pfister B. et al. Current treatment strategies of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Eur J Haematol.* 2005;75(Suppl. 1):125–134. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2005.00466.x.
9. Kelly K.M., Hutchinson R.J., Spoto R. et al. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704. *Annals of Oncology.* 2002;13(Suppl. 1):107–111. DOI: 10.1093/annonc/13.S1.107.
10. Gomez-Almaguer D., Gonzalez-Liano O., Jimenez-Antolinez V. et al. Treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2019;20:1227–1234. DOI: 10.1080/14656566.2019.1606212.
11. Dörffel W., Rühl U., Lüders H. et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol.* 2013;31:1562. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.3266.
12. Horning S., Hoppe R., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2003;20(4):630–637. DOI: 10.1200/JCO.20.3.630.

Сведения об авторах:

¹Беляева Елена Сергеевна — к.м.н., детский онколог отделения детской химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга, ORCID iD 0000-0002-5303-8411;

^{1,2}Сузулева Наталья Александровна — д.м.н., детский онколог отделения детской химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга, профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова, ORCID iD 0000-0002-0678-1720;

^{1,2}Валиев Тимур Теймуразович — д.м.н., заведующий отделением детской химиотерапии гемобластозов отдела гематологии и трансплантации костного мозга, профессор кафедры детской онкологии им. академика Л.А. Дурнова, ORCID iD 0000-0002-1469-2365.

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1.

Контактная информация: Беляева Елена Сергеевна, e-mail: lena-333@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.01.2020.

About the authors:

¹Elena S. Belyaeva — MD, PhD, pediatric oncologist of the Department of Pediatric Hemoblastosis Chemotherapy of the Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, ORCID iD 0000-0002-5303-8411;

^{1,2}Natal'ya A. Susuleva — MD, PhD, pediatric oncologist of the Department of Pediatric Hemoblastosis Chemotherapy of the Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Professor of Academician L.A. Durnov Department of Pediatric Oncology, ORCID iD 0000-0002-0678-1720;

^{1,2}Timur T. Valiev — MD, PhD, Head of the Department of Pediatric Hemoblastosis Chemotherapy of the Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Professor of Academician L.A. Durnov Department of Pediatric Oncology, ORCID iD 0000-0002-1469-2365.

¹Scientific Research Center of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. 23, Kashirskoe Road, Moscow, 115478, Russian Federation.

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

Contact information: Elena S. Belyaeva, e-mail: lena-333@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 11.01.2020.

VII Общероссийская конференция
с международным участием

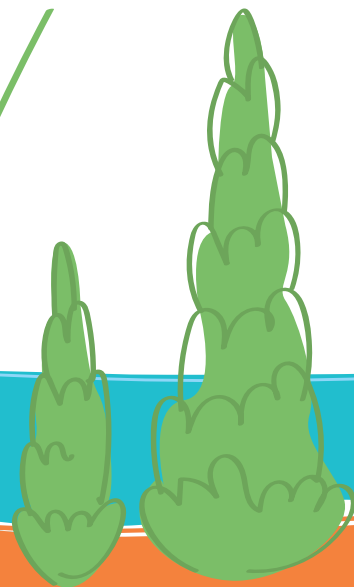
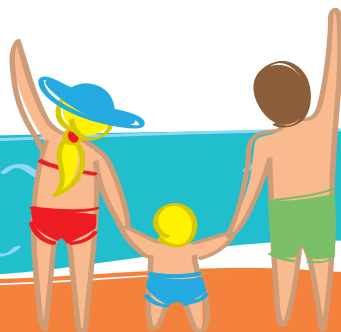
КОНТРАВЕРСИИ

5-8
09.2020

**неонатальной медицины
и педиатрии**
Зимний театр
и гранд-отель «Жемчужина»

СОЧИ

До встречи в Сочи!



+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens

StatusPraesens
profmedia

SP spnavigator



Зимний театр



XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ



2020

Тел.: +7 (926) 525-16-82, e-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

Москва, 20-22 октября, отель «КОСМОС»

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

Журнал «РМЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблиц и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1

XIX Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы
инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

- > ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8)



КОНТАКТЫ

- Руководитель научной программы
Шамшева Ольга Васильевна
Заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н., профессор, генеральный директор Ассоциации педиатров-инфекционистов
+7 (916) 516-22-57,
+7 (495) 959-88-01 (доб. 2118)
ch-infection@mail.ru

Спонсорское участие и участие в выставке

- Менеджер проекта
Анна Романова
+7 (926) 612-48-79
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
romanova@mediexpo.ru

- > Подробная информация на сайте конгресс-оператора ООО «МЕДИ Экспо» mediexpo.ru

**Конгресс
пройдет
17-19
декабря
2020 года**



28–30 СЕНТЯБРЯ 2020 ГОДА
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»



XXI ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения Российской Федерации

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

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушерок России

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

Участие в научной программе
форума «Мать и Дитя»:

Баранов Игорь Иванович

e-mail: i_baranov@oparina4.ru

тел.: +7 (495) 438-94-92

По вопросам участия в выставке:

Романова Анна

e-mail: romanova@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (109)

моб.: +7 (926) 612-48-79

По вопросам спонсорского участия:

Князева Анастасия

e-mail: knyazeva@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (112)

моб.: +7 (926) 611-23-94

Менеджер проекта:

Ранская Светлана

e-mail: svetlana@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)

моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Менеджер по работе с участниками

Скибин Николай

e-mail: reg@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)

моб.: +7 (929) 646-51-66

Бронирование гостиниц,

авиа- и ж/д билетов:

Менеджер по бронированию

Лазарева Елена

e-mail: hotel@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (119)

моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ

Менеджер по маркетингу

Еремеева Ольга

e-mail: pr@mediexpo.ru

тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)

моб.: +7 (926) 709-92-93

Подробнее на сайтах:

www.mother-child.ru,

www.mediexpo.ru