

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 травматизации шейки матки при обр...
...уктивных потерях, выкидышах, истмико-...
...ева Д.А. Безопасное опорожнение ма...



Т. 5, № 1
2022





ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

29–30 ИЮНЯ
2022

XV ЮБИЛЕЙНЫЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ

Мать и Дитя

ГИБРИДНЫЙ
ФОРМАТ



РЕКЛАМА

Организаторы



ФГБУ «НМИЦ АГП
им. В.И. Кулакова»
Минздрава России



Российское общество
акушеров-гинекологов

Руководители форума



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



Президент РОАГ,
академик РАН,
д.м.н., профессор
Серов В.Н.

Участие в научной программе
Баранов Игорь Иванович
+7 (495) 438-94-92
+7 (495) 438-77-44
i_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта
Анастасия Князева
+7 (495) 721-88-66 (112)
+7 (926) 611-23-94
knyazeva@medievent.ru

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

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

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

Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ ИВЕНТ» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru | medievent.ru



PMЖ. Мать и дитя

Т. 5, № 1, 2022

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: <https://wchjournal.com>

главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,
ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 308122

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.
В связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

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

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Правила оформления статей, представляемых
к публикации в «PMЖ. Мать и дитя», указаны на сайте
<https://wchjournal.com>

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов



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

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

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,684

Свободная цена

Дата выхода в свет

28.02.2022



Содержание

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

Гены системы HLA класса II у супружеских пар с неэффективными попытками вспомогательных репродуктивных технологий
А.Н. Загарских, Е.В. Бутина, Г.А. Зайцева 5

Комплексная прегравидарная подготовка пациенток с хроническим рецидивирующим циститом на фоне варикозного расширения вен малого таза
Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин, С.Ю. Зубова, В.Е. Леанович 11

Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо Liferfer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. Обзор литературы
И.Н. Кононова, Е.Н. Карева, Ю.Э. Доброхотова 18

Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска
П.А. Кузнецов, Л.С. Джохадзе, В.В. Шамагуля, О.М. Кравцова, Ю.Э. Доброхотова 28

Современный подход к терапии сальпингофорита через призму новых клинических рекомендаций
М.С. Селихова, А.А. Смольянинов 35

Рационализация терапии вагинальных инфекций — выбор гинеколога
М.С. Селихова, Т.И. Костенко, А.А. Смольянинов 41

Женская интимная гигиена как актуальное дополнение профилактики вульвовагинитов
И.Б. Манухин, Е.И. Манухина, И.Р. Сафарян, М.А. Овакимян 46

Практические рекомендации по консультированию беременных с носительством стрептококка группы В
А.А. Пашенко, Л.С. Джохадзе, Ю.Э. Доброхотова, Т.С. Котомина, А.Н. Ефремов 51

ПЕДИАТРИЯ

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

Роль применения высококомплаентных форм эфирных композиций в профилактике и комплексной терапии ОРИ у детей дошкольного возраста
И.В. Сергеева 58

Кардиальные и некардиальные проявления инфекции, вызванной β-гемолитическим стрептококком группы А
Г.В. Санталова, П.А. Лебедев, А.А. Гаранин, А.В. Лямин, М.Э. Кузин 63

Один штамм *L. reuteri* — множество возможностей. Актуальные вопросы применения в педиатрии
С.В. Николаева, Е.В. Каннер, Е.К. Шушакова, А.А. Плоскирева 72

Напитки в питании детей
А.И. Сафронова, Е.А. Пырьева, О.В. Георгиева 78

К вопросу о роли возможного синдрома мальабсорбции жиров при грудном вскармливании в развитии поздней геморрагической болезни новорожденного
Л.И. Мозжухина, С.Е. Калгина, Л.Е. Строева, В.А. Тейф 85

Синдром Ворстер-Дроута. Неврологические аспекты (клиническое наблюдение)
Л.М. Щугарева, О.В. Потешкина, В.Д. Петрова, П.А. Саламанов 90

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aleksandar Stefanovic, professor, University of Belgrade, Serbia

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

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

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

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

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

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

Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 5, N 1, 2022

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 Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena 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 № 308122

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

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

This journal is a scientific issue for doctors.

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

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

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

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



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

Open price

Date of issue:

February 28, 2022



Contents

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- HLA class II alleles in couples with failed ART attempts**
A.N. Zagarskikh, E.V. Butina, G.A. Zaytseva 5
- Complex preparation for pregnancy of women with chronic recurrent cystitis and pelvic congestion syndrome**
N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin, S.Yu. Zubova, V.E. Leanovich 11
- Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review)**
I.N. Kononova, E.N. Kareva, Yu.E. Dobrokhotova 18
- Acetylsalicylic acid to prevent preeclampsia and its complications. State-of-the-art of risk groups**
P.A. Kuznetsov, L.S. Dzhokhadze, V.V. Shamugiya, O.M. Kravtsova, Yu.E. Dobrokhotova 28
- State-of-the-art therapy for salpingo-oophoritis from the perspective of novel clinical guidelines**
M.S. Selikhova, A.A. Smol'yaninov 35
- Rational therapy for vaginal infections is a gynecologist's choice**
M.S. Selikhova, T.I. Kostenko, A.A. Smol'yaninov 41
- Female intimate hygiene is a relevant addition to prevent vulvovaginitis**
I.B. Manukhin, E.I. Manukhina, I.R. Safaryan, M.A. Ovakimyan 46
- Practical tips on counseling pregnant women with group B Streptococcus infection**
A.A. Pashchenko, L.S. Dzhokhadze, Yu.E. Dobrokhotova, T.S. Kotomina, A.N. Efremov 51

PEDIATRICS

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

- Highly adherent essential oils compositions for the prevention and complex treatment of ARIs in pre-school children**
I.V. Sergeeva 58
- Cardiac and non-cardiac manifestations of infection caused by group A β -hemolytic Streptococcus**
G.V. Santalova, P.A. Lebedev, A.A. Garanin, A.V. Lyamin, M.E. Kuzin 63
- One strain of *L. reuteri* implies many options. Important issues in pediatrics**
S.V. Nikolaeva, E.V. Kanner, E.K. Shushakova, A.A. Ploskireva 72
- Beverages in child nutrition**
A.I. Safronova, E.A. Pyr'eva, O.V. Georgieva 78
- Role of fat malabsorption during breastfeeding in late hemorrhagic disease of the newborn**
L.I. Mozhukhina, S.E. Kalgina, L.E. Stroeva, V.A. Teyf 85
- Worster-Drought syndrome. Neurological pattern (case report)**
L.M. Shchugareva, O.V. Poteshkina, V.D. Petrova, P.A. Salamanov 90

Дорогие коллеги!



Представляем вам первый номер 2022 года.

Вопросам репродуктивного здоровья населения во всем мире уделяется значительное внимание. По данным ВОЗ, доля бесплодных браков в мире достигает 25%. Несмотря на совершенствование подходов к обследованию и лечению пациенток с бесплодием, проблема не теряет своей актуальности. Среди основных причин по-прежнему рассматриваются воспалительные заболевания органов малого таза, в частности сальпингоофориты, эффективное лечение которых невозможно без назначения антибактериальных препаратов, нередко в условиях стационара. В то же время удобные энтеральные формы антибиотиков в определенных случаях позволяют успешно справляться с данной проблемой, что и рассматривается в одной из статей. Однако в целом ряде случаев, несмотря на полноценно проведенное лечение и использование репродуктивных технологий, добиться наступления беременности не удастся. В условиях, когда диагностический поиск причин бесплодия заходит в тупик, на помощь врачам все чаще приходят генетические методы исследования. Одна из статей номера посвящена роли системы HLA класса II в неудачах репродуктивных технологий.

Ведение беременности требует индивидуального подхода. В этой связи важно выявление факторов, способных негативно сказаться на течении беременности, здоровье матери и ребенка. В номере обсуждаются вопросы прегравидарной подготовки при сопутствующих цистите, варикозной болезни, анемии беременных и способы их коррекции. В одной из работ авторы представили подробные практические рекомендации по ведению беременных с носительством стрептококка группы В, которые, надеемся, окажутся полезными прежде всего для врачей амбулаторного звена, каждый день сталкивающихся с проблемой определения тактики ведения таких пациенток и дилеммой назначения или отказа от антибактериальной терапии.

Преэклампсия, одно из грозных осложнений беременности, не перестает быть предметом активного изучения и дискуссий ввиду отсутствия достоверных данных, касающихся патогенеза этого состояния. В то же время признанным способом снижения риска развития преэклампсии является назначение ацетилсалициловой кислоты, режимы дозирования и сроки назначения которой в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями представлены в одной из статей номера.

Ну и как всегда, на страницах нашего журнала можно ознакомиться как с актуальными подходами к лечению часто встречающихся в практике акушеров-гинекологов и педиатров заболеваний, так и с описанием редко диагностируемых патологических состояний.

Надеемся, что данный номер будет полезным для вас. Интересного чтения!

И всем нам здоровья, добра и мира!

Главный редактор «РМЖ. Мать и дитя»
доктор медицинских наук, профессор **Юлия Эдуардовна Доброхотова**

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-5-10

Гены системы HLA класса II у супружеских пар с неэффективными попытками вспомогательных репродуктивных технологий

А.Н. Загарских, Е.В. Бутина, Г.А. Зайцева

ФГБУН КНИИГИПК ФМБА, Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить иммуногенетические особенности супружеских пар, обратившихся к методам искусственного оплодотворения.

Материал и методы: HLA-типирование класса II выполнено у 345 супружеских пар с различными исходами искусственного оплодотворения: неэффективными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и внутриматочной инсеминации спермой мужа (ИСМ), замершими беременностями после оплодотворения *in vitro*. Главными условиями включения супругов в исследование были первичные или повторные имплантационные потери после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Типирование вариантов HLA-генов класса II проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Оценку HLA-генотипов проводили у женщин, предварительно обследованных в лечебно-профилактическом учреждении с диагнозом по МКБ-10: N97 (женское бесплодие), и мужчин, проверенных на носительство урогенитальных инфекций с оценкой спермограммы, теста на смешанную антиглобулиновую реакцию и определением делеций в локусе AZF. В соответствии с данными акушерско-гинекологического анамнеза обследованные лица разделены на 5 групп: первая — с одной неудачной попыткой ЭКО (n=100), вторая — с двумя (n=64), третья — с тремя и более (n=87), четвертая — с неэффективными ИСМ (n=48), пятая — с замершими беременностями после ЭКО (n=10). Группу сравнения составили 36 супружеских пар с одними и более родами, наступившими после использования ВРТ.

Результаты исследования: эффективность методов искусственного оплодотворения зависит от HLA-генотипов супругов. Так, у женщин аллель *DQA1*01:02* ассоциирован с репродуктивными неудачами после искусственного оплодотворения. У мужчин вариант гена *DQA1*01:01* характеризует отсутствие беременности при проведении ВРТ, *DQA1*05:01* — наличие родов после данных процедур. Ген *DRB1*11* у мужчин способствует эффективной инсеминации. Аллели *DQB1*03:03* у женщин, *DRB1*01*, *DQA1*01:01* и *DQB1*05:01* у мужчин предрасполагают к замершим беременностям после ЭКО и ИСМ. Специфичность *DQB1*02:01* у последних, напротив, ассоциирована с родами после процедур искусственного оплодотворения. Результативность ЭКО и ИСМ не связана с совпадением супругов по HLA-аллелям класса II.

Заключение: HLA-типирование класса II является ключевым моментом в диагностике бесплодных пар при проведении ВРТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, аллели, гены, HLA-система.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Загарских А.Н., Бутина Е.В., Зайцева Г.А. Гены системы HLA класса II у супружеских пар с неэффективными попытками вспомогательных репродуктивных технологий. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):5–10. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-5-10.

HLA class II alleles in couples with failed ART attempts

A.N. Zagarskikh, E.V. Butina, G.A. Zaytseva

KRIHBT, Kirov, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study immunogenetic patterns of couples who have appealed to assisted reproductive technologies (ARTs).

Patients and Methods: HLA class II typing was performed in 345 couples with different outcomes of ARTs, i.e., ineffective in vitro fertilization (IVF) or intrauterine insemination (IUI), and missed miscarriage after IVF. Inclusion criteria were primary or secondary ART implantation failures. HLA class II typing was performed by real-time PCR. In addition, HLA genotypes were investigated in women examined for female infertility (ICD-10 code N97) and men examined for urogenital infections plus spermogram, MAR test, and assessment of AZF deletions. All participants were divided into five groups of pairs based on obstetric and gynecologic history, i.e., one failed IVF attempt (n=100), two failed IVF attempts (n=64), three or more failed IVF attempts (n=87), ineffective IUI (n=48), and missed miscarriage after IVF (n=10). The comparison group included 36 couples with one or more childbirths after ARTs.

Results: ART efficacy depends on the HLA genotypes of couples. In women, *DQA1*01:02* is associated with IVF failure. In men, *DQA1*01:01* is associated with failed ART, and *DQA1*05:01* is associated with childbirth after ARTs. In men, *DRB1*11* favors effective IUI. *DQB1*03:03* in women and *DRB1*01*, *DQA1*01:01*, and *DQB1*05:01* in men predispose to missed miscarriages after IVF and IUI. In men, *DQB1*02:01* contributes to childbirths after ARTs. The outcomes of IVF and IUI are not related to husband-wife matching for HLA class II alleles.

Conclusion: HLA class II typing is crucial for diagnosing infertility when using assisted reproductive technologies.

KEYWORDS: infertility, in vitro fertilization, alleles, genes, HLA.

FOR CITATION: Zagarskikh A.N., Butina E.V., Zaytseva G.A. HLA class II alleles in couples with failed ART attempts. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):5–10 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-5-10.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие — актуальная проблема современного здравоохранения. Его отличительной чертой является невозможность женщины забеременеть в течение одного года регулярной половой жизни без применения различных средств контрацепции. Частота бесплодных браков приближается к 20% и не только не уменьшается, но и увеличивается. Проблема infertility является предметом обсуждения медицинского и научного сообществ, а также важной составляющей социальной политики любого государства, так как неизбежно сказывается на демографических показателях [1, 2].

На протяжении многих лет в качестве одного из способов решения проблемы бесплодия применяются методы искусственного оплодотворения, в частности экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и внутриматочная инсеминация спермой мужа (ИСМ) [3]. Около трети обратившихся за медицинской помощью супружеских пар терпят повторные репродуктивные неудачи после этих процедур. По данным литературы, отсутствие у матери иммунной реакции на эмбрион и его прикрепление к стенке матки важно для нормального процесса имплантации [4, 5].

Лейкоцитарные антигены человека (HLA) — генетически разнообразные локусы в человеческом геноме, которые относятся к генам, отвечающим за иммунный ответ, и контролируют направление иммунных процессов, протекающих в организме [6, 7]. Кроме участия HLA-генов в развитии инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваний, связанных с иммунной системой, полиморфизм этих генов особенно важен для нормального наступления и вынашивания беременности [6, 8, 9]. Известно, что плод гаплоидентичен матери и отцу (каждый из родителей совместим с ребенком как минимум наполовину), но считается, что он должен быть генетически отличным от матери для нормальной имплантации. Вследствие этого существует предположение, по которому репродуктивные неудачи могут быть ассоциированы с HLA-совместимостью супругов [10, 11], хотя не все исследователи это подтверждают [12].

Иммуногенетические особенности супружеских пар требуют дополнительного изучения для оценки роли иммунной системы как при нормальных, так и при патологических репродуктивных процессах, в том числе неэффективных циклах ЭКО и ИСМ. Работы, направленные на исследование корреляционной связи между результативностью методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и индивидуальными/общими HLA-аллелями супругов, представлены в небольшом количестве. Данная проблема требует дальнейшего анализа.

Цель исследования: изучить иммуногенетические особенности супружеских пар, обратившихся к методам искусственного оплодотворения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

HLA-типирование класса II выполнено у 345 супружеских пар с различными исходами искусственного оплодотворения: неэффективными попытками ЭКО и ИСМ, замершими беременностями после оплодотворения *in vitro*. Главными условиями включения супругов в исследование были первичные или повторные имплантационные потери после применения ВРТ. Типирование вариантов HLA-генов класса II проводили методом полимеразной

цепной реакции в режиме реального времени («ДНК-Технология», Россия). Оценку HLA-генотипов проводили у женщин, предварительно обследованных в лечебно-профилактическом учреждении в соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 01.11.2012, с диагнозом по МКБ-10: N97 (женское бесплодие), и мужчин, проверенных на носительство урогенитальных инфекций с оценкой спермограммы, теста на смешанную антиглобулиновую реакцию и определением делеций в локусе AZF. В результате выполненных исследований у обследованных лиц не было выявлено инфекционных, эндокринных, анатомических, генетических и гинекологических отягощающих факторов, приводящих к имплантационным неудачам после искусственного оплодотворения. Возраст женщин находился в пределах от 27 до 49 лет, мужчин — от 26 до 55 лет, медиана возраста — 38 лет. В соответствии с данными акушерско-гинекологического анамнеза обследованные лица разделены на 5 групп: первая — с одной неудачной попыткой ЭКО (100 пар), вторая — с двумя неудачными попытками ЭКО (64 пары), третья — с тремя и более неудачными попытками ЭКО (87 пар), четвертая — с неэффективными ИСМ (48 пар), пятая — с замершими беременностями после ЭКО (10 пар). Группы сравнения составили 36 супружеских пар с одними и более родами, наступившими после использования ВРТ.

Обработку полученных данных выполняли в программах Microsoft Excel и Biostat, используя критерий χ^2 и критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы посчитали необходимым включить в исследование обследованных лиц из супружеских пар с замершими беременностями после использования искусственного оплодотворения и сравнить частоту распространенности HLA-генов с таковой у тех, у кого эти процедуры закончились родами. Частота встречаемости HLA-генов класса II у женщин показана в таблице 1. У женщин с двумя неэффективными циклами ЭКО статистически чаще выявлялся вариант гена *DQA1*01:02* (42,2% против 22,2% в группе сравнения; $\chi^2=4,0$). В остальных группах обследованных лиц данный аллель обнаруживался с сопоставимой частотой. У женщин с замершими беременностями после проведения ЭКО и ИСМ отмечалась статистически значимо более высокая распространенность *DQB1*03:03* (40,0% и 13,9% соответственно; $\chi^2=3,9$). Важно отметить, что у этих женщин наблюдалось близкое к статистически значимому увеличение выявляемости *DQA1*03:01* (50,0% и 19,4% соответственно, $\chi^2=3,8$). В группах женщин с одной неудачной попыткой ЭКО, с тремя и более неудачными попытками ЭКО, с неэффективными ИСМ, с замершими беременностями после ЭКО отмечалось близкое к достоверному повышению частоты встречаемости *DRB1*09* (9,0, 8,0, 8,3, 10,0% против 0% в группе сравнения; $\chi^2=3,5$, $\chi^2=3,1$, $\chi^2=3,2$, $\chi^2=3,7$ соответственно). Кроме того, ни в одной группе женщин не был зафиксирован вариант гена *DQB1*02:03*.

Частота встречаемости HLA-генов класса II у мужчин показана в таблице 2. Установлено, что в группах с одной, двумя, тремя и более неэффективными попытками ЭКО статистически чаще встречался вариант гена *DQA1*01:01* (31,0, 35,9, 31,0% против 8,3% в группе сравнения; $\chi^2=8,5$, $\chi^2=9,1$, $\chi^2=7,1$ соответственно). В группе мужчин из супружеских пар с замершими беременностями достоверно чаще

Таблица 1. Характер распределения HLA-аллелей класса II (%) у женщин с различными исходами искусственного оплодотворения**Table 1.** Distribution of HLA class II alleles (%) in women with different outcomes of ARTs

Аллель Allele	HLA-аллели класса II у обследованных лиц, % / HLA class II alleles, %					
	1-я группа Group 1 (n=100)	2-я группа Group 2 (n=64)	3-я группа Group 3 (n=87)	4-я группа Group 4 (n=48)	5-я группа Group 5 (n=10)	Группа сравнения Comparison group (n=36)
DRB1*01	27,0	28,1	24,1	22,9	20,0	36,1
DRB1*03	16,0	15,6	19,5	20,8	10,0	16,7
DRB1*04	22,0	15,6	18,4	20,8	20,0	22,2
DRB1*07	26,0	28,1	27,6	18,3	20,0	19,4
DRB1*08	5,0	7,8	8,0	10,4	10,0	8,3
DRB1*09	9,0	1,6	8,0	8,3	10,0	0
DRB1*10	3,0	3,1	3,0	8,3	10,0	5,6
DRB1*11	20,0	21,9	20,0	16,7	20,0	16,7
DRB1*12	5,0	6,3	5,0	4,2	10,0	8,3
DRB1*13	22,0	18,8	22,0	25,0	20,0	16,7
DRB1*14	2,0	3,1	2,0	0	10,0	2,8
DRB1*15	26,0	31,3	26,0	20,8	20,0	22,2
DRB1*16	2,0	7,8	2,0	6,3	0	0
DQA1*01:01	37,0	29,7	37,0	29,2	40,0	44,4
DQA1*01:02	23,0	42,2*	23,0	27,1	30,0	22,2
DQA1*01:03	20,0	20,3	20,0	25,0	0	19,4
DQA1*02:01	24,0	29,7	24,0	20,8	20,0	19,4
DQA1*03:01	34,0	18,8	34,0	33,3	50,0	22,2
DQA1*04:01	7,0	6,3	7,0	8,3	10,0	2,8
DQA1*05:01	36,0	32,8	36,0	35,4	30,0	27,8
DQA1*06:01	2,0	4,7	2,0	0	0	2,8
DQB1*02:01	32,0	37,5	32,0	29,2	10,0	19,4
DQB1*02:03	0	0	0	0	0	0
DQB1*03:01	21,0	28,1	21,0	20,8	30,0	25,0
DQB1*03:02	18,0	9,4	18,0	22,9	20,0	19,4
DQB1*03:03	17,0	9,4	17,0	18,8	40,0*	13,9
DQB1*03:04	3,0	0	3,0	0	0	2,8
DQB1*03:05	0	4,7	0	0	0	0
DQB1*04:01/04:02	5,0	6,3	5,0	6,3	20,0	2,8
DQB1*05:01	32,0	31,3	32,0	31,3	30,0	41,7
DQB1*05:02/05:04	2,0	12,5	2,0	6,3	10,0	13,9
DQB1*05:03	4,0	3,1	4,0	8,3	10,0	2,8
DQB1*06:01	1,0	4,7	1,0	2,1	0	2,8
DQB1*06:02	40,0	39,1	40,0	35,4	30,0	30,6

Примечание. * — статистически значимые различия с группой сравнения, $\chi^2 > 3,84$.

Note. *, statistically significant differences with the comparison group, $\chi^2 > 3.84$.

Таблица 2. Характер распределения HLA-аллелей класса II (%) у мужчин с различными исходами искусственного оплодотворения**Table 2.** Distribution of HLA class II alleles (%) in men with different outcomes of ARTs

Аллель Allele	HLA-аллели класса II у обследованных лиц, % / HLA class II alleles, %					
	1-я группа Group 1 (n=100)	2-я группа Group 2 (n=64)	3-я группа Group 3 (n=100)	4-я группа Group 4 (n=48)	5-я группа Group 5 (n=100)	Группа сравнения Comparison group (n=36)
DRB1*01	22,0	20,3	20,7	18,8	40,0*	8,3
DRB1*03	21,0	14,1	14,9	16,7	10,0	30,6
DRB1*04	26,0	28,1	20,7	27,1	10,0	19,4
DRB1*07	23,0	28,1	31,0	12,5	10,0	22,2
DRB1*08	6,0	3,1	11,5	8,3	20,0	5,6
DRB1*09	4,0	4,7	5,7	2,1	0	0
DRB1*10	2,0	3,1	2,3	4,2	0	2,8
DRB1*11	20,0	15,6	21,8	8,3*	40,0	30,6
DRB1*12	3,0	7,8	4,6	6,3	10,0	5,6
DRB1*13	19,0	15,6	18,4	31,3	30,0	13,9
DRB1*14	6,0	3,1	4,6	4,2	0	2,8
DRB1*15	32,0	35,9	24,1	31,3	10,0	27,8
DRB1*16	5,0	3,1	4,6	8,3	0	11,1
DQA1*01:01	31,0*	35,9*	31,0*	22,9	50,0*	8,3
DQA1*01:02	32,0	37,5	32,2	33,3	10,0	33,3
DQA1*01:03	18,0	15,6	10,3	25,0	10,0	8,3
DQA1*02:01	24,0	23,4	32,2	12,5	10,0	25,0
DQA1*03:01	28,0	29,7	28,7	29,2	10,0	22,2
DQA1*04:01	4,0	3,1	5,7	4,2	20,0	5,6
DQA1*05:01	37,0*	35,9*	40,2*	37,5*	60,0	72,2
DQA1*06:01	1,0	0	1,1	2,1	0	0
DQB1*02:01	37,0	35,9	36,8	25,0	0*	44,4
DQB1*02:03	1,0	0	0	0	0	0
DQB1*03:01	26,0	21,9	33,3	29,2	60,0	41,7
DQB1*03:02	13,0	23,4	13,8	18,8	20,0	16,7
DQB1*03:03	11,0	10,9	19,5	6,3	10,0	11,1
DQB1*03:04	3,0	0	0	0	0	0
DQB1*03:05	1,0	0	2,3	0	0	0
DQB1*04:01/04:02	1,0	3,1	4,6	4,2	20,0	2,8
DQB1*05:01	30,0*	25,0	20,7	22,9	40,0*	11,1
DQB1*05:02/05:04	8,0	12,5	5,7	6,3	0	11,1
DQB1*05:03	9,0	1,6	6,9	8,3	0	0
DQB1*06:01	8,0	3,1	2,3	8,3	0	5,6
DQB1*06:02	33,0	43,8	32,2	45,8	30,0	30,6

Примечание. * — статистически значимые различия с группой сравнения, $\chi^2 > 3,84$.

Note. *, statistically significant differences with the comparison group, $\chi^2 > 3.84$.

Таблица 3. Частота встречаемости гомологичных HLA-аллелей класса II (%) у супружеских пар с различными исходами искусственного оплодотворения**Table 3.** Rate HLA class II alleles (%) in married couples with different outcomes of ARTs

Количество общих аллелей Number of common alleles	HLA-аллели класса II у обследованных лиц, % / HLA class II alleles, %					
	1-я группа Group (n=100)	2-я группа Group 2 (n=64)	3-я группа Group 3 (n=87)	4-я группа Group 4 (n=48)	5-я группа Group 5 (n=10)	Группа сравнения Comparison group (n=36)
0	34,0	48,3	37,9	45,8	30,0	41,7
1	23,0	18,8	20,7	6,3	30,0	11,1
2	18,0	9,4	16,1	20,8	30,0	19,4
3	20,0	20,3	20,7	20,8	10,0	11,1
4	5,0	1,6	2,3	4,2	0	8,3
5	0	1,6	0	2,1	0	0
6	0	0	2,3	0	0	0

выявлялись гены *DRB1*01* (40,0% против 8,3% в группе сравнения; $\chi^2=6,1$), *DQA1*01:01* (50,0% против 8,3% в группе сравнения; $\chi^2=9,5$) и *DQB1*05:01* (40,0% против 11,1% в группе сравнения; $\chi^2=4,5$ соответственно), реже — *DQB1*02:01* (0% против 44,4% в группе сравнения; $\chi^2=6,8$). Кроме того, в этой группе мужчин зафиксирована тенденция к повышению выявляемости *DQB1*04:01/04:02* (20,0% и 2,8%; $\chi^2=3,8$) и к снижению выявляемости *DRB1*15* (10,0% и 27,8%; $\chi^2=3,5$). У мужчин с одной неудачной попыткой ЭКО обнаружено увеличение частоты встречаемости специфичности *DQB1*05:01* (30,0% против 11,1%; $\chi^2=5,0$). Важно отметить, что в группе мужчин из супружеских пар с замершими беременностями частота выявления аллеля *DQA1*05:01* сопоставима с таковой у мужчин из группы сравнения (60,0% и 72,2%; $\chi^2=3,8$). Тогда как у мужчин из супружеских пар с одной, двумя, тремя и более неудачными попытками ЭКО и неэффективными ИСМ этот аллель регистрировался достоверно реже, чем в группе сравнения (37,0, 35,9, 40,2, 37,5 и 72,2%; $\chi^2=13,2$, $\chi^2=12,1$, $\chi^2=10,4$, $\chi^2=9,9$ соответственно). В последней из них аллель *DRB1*11* выявлялся статистически чаще, чем у мужчин из супружеских пар с неэффективными ИСМ (30,6% и 8,3%; $\chi^2=5,8$).

Сравнительная оценка наличия общих HLA-аллелей класса II в исследованных супружеских парах показала, что статистически значимых различий в выявляемости общих специфичностей у супругов после применения методов искусственного оплодотворения и в группе сравнения не зарегистрировано ($\chi^2<3,84$) (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявленные иммуногенетические особенности супругов с нерезультативными циклами искусственного оплодотворения, а также с замершими беременностями после данной процедуры имеют значительные различия по этим признакам с теми лицами, у которых процедуры ЭКО и ИСМ заканчивались родами. Эффективность ВРТ не зависит от наличия общих HLA-аллелей класса II у супружеских пар. Поэтому ключевым моментом в диагностике фертильных неудач после оплодотворения *in vitro* стоит считать HLA-типирование, которое поможет выявить индивидуальные варианты генов, ассоциированные с различными исходами ВРТ.

Литература

- Апресян С.В., Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Медико-психологические аспекты бесплодия. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013;7(1):8–10.
- Минайчева Л.И., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж. и др. Ассоциация генетических маркеров целиакии с репродуктивными нарушениями. Альманах клинической медицины. 2019;47(1):72–82. DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-006.
- Mallia Y.V., Das D.K., Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. Int J Hum Genet. 2012;12(1):33–36.
- Banchereau J., Briere F., Caux C et al. Immunobiology of dendritic cells. Annu Rev Immunol. 2000;18:767–811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767.
- Vivier E., Raulet D.H., Moretta A. et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. Science. 2011;331(6031):44–49. DOI: 10.1126/science.1198687.
- Киселева А.Н., Бутина Е.В., Исаева Н.В. и др. Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019;13(2):111–118. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118.
- Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Генетические особенности популяции, проживающей на территории Кировской области. Вестник службы крови России. 2012(1):24–28.
- Зайцева Г.А., Киселева А.Н., Парамонов И.В. Полиморфизм MICA MICB генов в комплексе MHC (обзор литературы). Гематология и трансфузиология. 2016;61(2):100–104.
- Maiers M., Paunic V., Steinbach M. et al. Prediction of HLA genes from SNP data and HLA haplotype frequencies. 2012 IEEE 12th International Conference on Data Mining Workshop. 2012;964–971. DOI: 10.1109/ICDMW.2012.74.
- Saito S., Shiozaki A., Sasaki Y. et al. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance. Semin Immunopathol. 2007;29:115–122. DOI: 10.1007/s00281-007-0067-2.
- Strom T.B., Koulmanda M. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1677–1680. DOI: 10.1681/ASN.2008101027.
- Warner C.M., Tyas D.A., Goldstein C. et al. Genotyping: the HLA system and embryo development. Reprod Biomed Online. 2002;4(2):133–139. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61930-x.

References

- Aprasyan S.V., Abashidze A.A., Arakelyan V.F. Medical and psychological aspects of infertility. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2013;7(1):8–10 (in Russ.).
- Minajcheva L.I., Bragina E.Y., Zhalsanova I. ZH. et al. Association of celiac disease genetic markers with reproduction disorders. Almanac of clinical medicine. 2019;47:1:72–82 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2019-47-006.

3. Mallia Y.V., Das D.K., Maitra A. Role of HLA in human pregnancy. *Int J Hum Genet.* 2012;12(1):33–36.
4. Banchereau J., Briere F., Caux C. et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:767–811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767.
5. Vivier E., Raulet D.H., Moretta A. et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science.* 2011;331(6031):44–49. DOI: 10.1126/science.1198687.
6. Kiseleva A.N., Butina E.V., Isaeva N.V. et al. Distribution of antigens of the HLA-system in married couples with reproductive disorders. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2019;13(2):111–118 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.111-118.
7. Loginova M.A., Trofimova N.P., Paramonov I.V. Genetic features of the population living in the Kirov region. *Vestnik sluzhby krovi Rossii.* 2012;1:24–28 (in Russ.).
8. Zaitseva G.A., Kiseleva A.N., Paramonov I.V. Polymorphism genes MICA and MICB in the MHC complex. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology.* 2016;61(2):100–104 (in Russ.).
9. Maiers M., Paunic V., Steinbach M. et al. Prediction of HLA genes from SNP data and HLA haplotype frequencies. 2012 IEEE 12th International Conference on Data Mining Workshop. 2012:964–971. DOI: 10.1109/ICDMW.2012.74.
10. Saito S., Shiozaki A., Sasaki Y. et al. Regulatory T cells and regulatory natural killer (NK) cells play important roles in fetomaternal tolerance. *Semin Immunopathol.* 2007;29:115–122. DOI: 10.1007/s00281-007-0067-2.
11. Strom T.B., Koulmanda M. Recently discovered T cell subsets cannot keep their commitments. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1677–1680. DOI: 10.1681/ASN.2008101027.
12. Warner C.M., Tyas D.A., Goldstein C. et al. Genotyping: the HLA system and embryo development. *Reprod Biomed Online.* 2002;4(2):133–139. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)61930-x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Загарских Анастасия Николаевна — к.б.н., младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России; 610027, Россия, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72; ORCID iD 0000-0003-1846-8237.

Бутина Елена Владимировна — д.м.н., заведующая лабораторией иммуногематологии ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России; 610027, Россия, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72; ORCID iD 0000-0002-7474-7559.

Зайцева Галина Алексеевна — д.м.н., профессор, руководитель научного направления ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России; 610027, Россия, г. Киров, ул. Красноармейская, д. 72; ORCID iD 0000-0002-3404-6512.

Контактная информация: Загарских Анастасия Николаевна, e-mail: zagarskikh@niigpk.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.11.2021.

Поступила после рецензирования 22.12.2021.

Принята в печать 14.01.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Anastasiya N. Zagarskikh — C. Sc. (Biol.), junior researcher of the Laboratory of Cellular and Molecular Immunology, KRIHBT; 72, Krasnoarmeyskaya str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1846-8237.

Elena V. Butina — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Immunohematology, KRIHBT; 72, Krasnoarmeyskaya str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7474-7559.

Galina A. Zaytseva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Scientific Branch, KRIHBT; 72, Krasnoarmeyskaya str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3404-6512.

Contact information: Anastasiya N. Zagarskikh, e-mail: zagarskikh@niigpk.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 29.11.2021.

Revised 22.12.2021.

Accepted 14.01.2022.

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-11-17

Комплексная прегравидарная подготовка пациенток с хроническим рецидивирующим циститом на фоне варикозного расширения вен малого таза

Н.А. Нашивочникова¹, В.Н. Крупин¹, С.Ю. Зубова², В.Е. Леанович³¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия²ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Россия³АО «АКВИОН», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение влияния биологически активной добавки (БАД) «Прегнотон» на состояние тазовой венозной гемодинамики у пациенток с варикозным расширением вен малого таза (ВРВМТ) и риск развития рецидивов инфекции мочевыводящих путей в рамках прегравидарной подготовки, а также изучение влияния этого комплекса на сохранение подвижности сперматозоидов в половых путях женщины.

Материал и методы: в исследование было включено 87 женщин, страдающих в течение 1 года — 5 лет рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ. При этом 62 женщины получали БАД «Прегнотон» для повышения тонуса вен малого таза с целью профилактики ишемии детрузора. В дальнейшем беременность была зарегистрирована у 20 пациенток, которые и составили клиническую группу. Контрольную группу составили 25 пациенток с рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ, которые БАД не получали. Для оценки подвижности сперматозоидов выполняли посткоитальный тест. Оценивали выраженность боли, частоту рецидивов хронического цистита, проводили мониторинг тазовой венозной гемодинамики.

Результаты исследования: отмечено значительное снижение болевого синдрома в ходе всей беременности у пациенток, принимавших БАД, с 6,3 до 3,1 балла по шкале боли, по сравнению с контрольной группой, где отмечена отрицательная динамика с 5,8 до 7,8 балла. Отмечено улучшение показателей тазовой венозной гемодинамики у пациенток клинической группы, которое сопровождалось уменьшением признаков воспаления со стороны нижних мочевыводящих путей в дальнейшем. Терапевтическая эффективность прегравидарной подготовки женщин с рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ в клинической группе составила 90% (обострение хронического цистита было выявлено у 2 (10%) пациенток). В контрольной группе рецидив развился в 10 (40%) наблюдениях.

Заключение: прегравидарная подготовка женщин с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ с использованием комплексной БАД обеспечила нормализацию гемодинамики, уменьшение выраженности боли, снижение лабораторных показателей и клинических проявлений воспаления в мочевом пузыре.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биологически активная добавка, варикозное расширение вен малого таза, цистит, прегравидарная подготовка, лечение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Зубова С.Ю., Леанович В.Е. Комплексная прегравидарная подготовка пациенток с хроническим рецидивирующим циститом на фоне варикозного расширения вен малого таза. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):11–17. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-11-17.

Complex preparation for pregnancy of women with chronic recurrent cystitis and pelvic congestion syndrome

N.A. Nashivochnikova¹, V.N. Krupin¹, S.Yu. Zubova², V.E. Leanovich³¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation²N.A. Semashko Nizhniy Novgorod Regional Clinical Hospital, Nizhniy Novgorod, Russian Federation³JSC "AKVION", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the effect of "Pregnoton" food supplement on pelvic venous hemodynamics in women with pelvic congestion syndrome, risk of urogenital infection recurrences during preparing for pregnancy, and sperm motility in the female genital tract.

Patients and Methods: the study enrolled 87 women with recurrent cystitis (disease duration 1–5 years) secondary to pelvic congestion syndrome. Sixty-two women received "Pregnoton" to improve pelvic venous tone and prevent detrusor muscle ischemia. Later, pregnancy occurred in 20 women included in the study group. The control group included 25 women with recurrent cystitis secondary to pelvic congestion syndrome who did not receive "Pregnoton". Sperm motility was evaluated by postcoital test. In addition, pain severity, chronic cystitis recurrence rate, and pelvic venous hemodynamics were assessed.

Results: women who received "Pregnoton" reported significant pain reduction during the pregnancy (from 6.3 to 3.1 points by pain scale) compared to control group women who reported more severe pain (from 5.8 to 7.8 points). In addition, improvement of pelvic venous hemodynamics (associated with further reduction in inflammation of the lower urinary tract) was detected in the study group. The

therapeutic efficacy of preparation for pregnancy in women with recurrent cystitis secondary to pelvic congestion syndrome was 90% in the study group. Exacerbations of chronic cystitis were identified in two women (10%) of the study group and ten women (40%) of the control group.

Conclusion: preparation for pregnancy in women with chronic recurrent cystitis and pelvic congestion syndrome using complex "Pregnoton" improves hemodynamics, lab test results, and clinical signs of bladder inflammation and reduces pain severity.

KEYWORDS: food supplement, pelvic congestion syndrome, cystitis, preparation for pregnancy, treatment.

FOR CITATION: *Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Zubova S.Yu., Leanovich V.E. Complex preparation for pregnancy of women with chronic recurrent cystitis and pelvic congestion syndrome. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):11–17 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-11-17.*

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — наиболее распространенная группа урологических заболеваний. Примерно 40–50% женщин сталкиваются хотя бы с одним эпизодом цистита в течение жизни, а треть переносят первый эпизод острого цистита до 24 лет. Интенсивная боль и выраженная дизурия крайне дезадаптируют пациенток в социально-бытовой и сексуальной жизни [1]. Зачастую заболевание осложняется синдромом хронической тазовой боли (СХТБ). Необходимо признать, что патогенез тазовых болей до сих пор во многом неясен, в том числе и при хронических циститах у женщин [2]. Особое место среди недостаточно изученных звеньев патогенеза воспалительных заболеваний мочеполовой системы занимают расстройства кровообращения в малом тазу. В научной литературе имеются сведения о роли варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) в развитии нарушений мочеиспускания у женщин [3–5]. Исследование состояния тазовой венозной гемодинамики методом ультразвуковой доплерографии у женщин с рецидивирующим циститом в фазу ремиссии выявило наличие выраженного венозного застоя в тазовом венозном сплетении. Наиболее часто патология тазовых вен диагностируется в репродуктивном возрасте у пациенток в возрастной группе 25–45 лет.

Выявленные методом ультразвуковой доплерографии тазового венозного сплетения нарушения венозной гемодинамики у женщин с рецидивирующим циститом послужили основанием считать пусковым механизмом воспаления мочевого пузыря возникающую на этом фоне гипоксию. Именно гипоксия — важный патогенетический фактор развития воспаления, усиления коллагенообразования и склероза подэпителиальных структур в мочевом пузыре, что ведет к хронизации процесса [6].

При отсутствии своевременного адекватного лечения ВРВМТ постоянно прогрессирует и значительно осложняет течение беременности, особенно на поздних ее сроках [7].

Репродуктивное здоровье женщины во многом зависит от гемодинамических процессов в органах малого таза. Запрограммированная самой природой детородная функция оказывает влияние на состояние венозных сосудов женщины. По данным Базельского и Фремингемского исследований, риск возникновения хронической венозной недостаточности у много рожавших женщин на 20–30% выше по сравнению с имевшими одну беременность или нерожавшими [8]. Гестационная гиперволемиа, рост уровня половых гормонов и повышение внутрибрюшного давления негативно отражаются на процессах флебогемодинамики.

Прегавидарная подготовка представляет собой комплекс мероприятий, направленных на оценку и улучшение репродуктивного здоровья, благоприятный исход бере-

менности для матери и ребенка. В этой связи целесообразно использование комплексных средств, в частности биологически активных добавок (БАД), содержащих компоненты с мультимодальным эффектом. Примером такого средства является БАД «Прегнотон» («АКВИОН», Россия), которая за счет входящих в ее состав фолиевой кислоты, L-аргинина, экстракта витекса, витаминов (B₂, B₆, E, C) и минералов (йод, цинк, селен, магний) обладает противовоспалительным, ангиопротективным, вентонизирующим и противотечным действием.

Цель исследования: изучение влияния комплекса фолиевой кислоты, L-аргинина, экстракта витекса, витаминов и минералов на состояние тазовой венозной гемодинамики у пациенток с ВРВМТ и риск развития рецидивов ИМП в рамках прегавидарной подготовки, а также изучение влияния этого комплекса на сохранение подвижности сперматозоидов в половых путях женщины.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 87 женщин, страдающих в течение 1 года — 5 лет рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ. При этом 62 женщины в рамках прегавидарной подготовки получали БАД «Прегнотон» для повышения тонуса вен малого таза с целью профилактики ишемии детрузора. БАД принимали по 1 саше после еды, растворив содержимое пакета в стакане (200–250 мл) воды 1 р/сут в течение не менее 3 мес. до наступления беременности. В дальнейшем беременность была зарегистрирована у 20 пациенток в сроки 3–6 мес. от начала приема БАД, которые и составили клиническую группу. При рецидиве цистита кроме БАД пациенткам назначалась антимикробная терапия (фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно). Средний возраст пациенток клинической группы составил 27,3 года. У всех пациенток в анамнезе диагностирован рецидивирующий цистит на фоне ВРВМТ. У 9 пациенток уже были одни роды в анамнезе, у 4 пациенток — двое родов и у 2 пациенток — трое родов, у остальных беременность была первой.

Контрольную группу составили 25 пациенток (средний возраст 25,8 года) с рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ, у которых прегавидарная подготовка не проводилась и велось плановое наблюдение беременности. Все пациентки контрольной группы при обострении цистита получали только стандартную терапию (фосфомицина трометамол в дозе 3 г однократно). У 12 пациенток были зарегистрированы одни роды в анамнезе, у 6 — двое родов, остальные забеременели впервые.

Результаты оценивали через 1–3 мес. от начала приема БАД (в клинической группе) и спустя 6–9 мес. от начала беременности (в обеих группах).

Критерии включения: верифицированный диагноз (хронический рецидивирующий цистит, ВРВМТ); подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие серьезных сопутствующих заболеваний (тяжелые аллергические реакции или анамнестические сведения о тяжелых нежелательных реакциях на лекарственные препараты, например отек Квинке; заболевания печени в активной стадии; почечная недостаточность по клиническим показателям; острые состояния; злоупотребление алкоголем; гиперчувствительность к компонентам препарата; злокачественные новообразования); наличие противопоказаний к применению БАД «Прегнотон»; беременность; период кормления грудью; нарушения углеводного обмена.

Критерии исключения: развитие серьезного нежелательного явления; решение пациентки выбыть из исследования; низкая (ниже 80%) приверженность пациентки назначенному лечению (неприменение назначенного препарата или неоправданное отсутствие на контрольных визитах).

Оценивали переносимость и эффективность комплексной БАД, динамику выраженности тазовой боли на фоне ВРВМТ, частоту повторных обострений цистита, показатели тазовой венозной гемодинамики на разных сроках исследования.

Для оценки выраженности боли использовали цифровую рейтинговую шкалу (вариант визуально-аналоговой шкалы) с градуировкой от 0 до 10, где 0 соответствует отсутствию боли, 10 — невыносимой боли. Была принята следующая градация степеней тяжести боли: слабая боль — 1–4 балла, умеренная боль — 5–6 баллов, сильная боль — 7–10 баллов. В основу градации положены изменения выраженности боли, при которых происходят качественные и количественные изменения основных параметров качества жизни.

Лабораторные методы исследования включали общий анализ мочи и посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам.

Исследование состояния тазовой венозной гемодинамики проводили с использованием метода ультразвуковой доплерографии на современной ультразвуковой системе премиум-класса PHILIPS EPIQ 5.

Для оценки влияния фолиевой кислоты, входящей в состав БАД, на подвижность сперматозоидов в половых путях женщины оценивали уровень витамина B_9 в крови и во влагалищной слизи, а также проводили посткоитальный тест.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием компьютерной программы Statistica 6.0. Проверяли нормальность распределения количественных признаков с помощью оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса выборки и критерия Пирсона χ^2 ; проверку равенства дисперсий проводили с помощью

критериев Фишера и Кохрейна. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$. Критическое значение уровня значимости принято равным 5% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о том, что наличие фолиевой кислоты во влагалищной слизи способствует выживанию сперматозоидов и сохранению их подвижности, необходимых для оплодотворения [9]. Увеличение концентрации фолиевой кислоты во влагалищной слизи у женщин возможно при длительном (не менее 3 мес.) приеме содержащих ее БАД. С этой целью 62 женщинам назначали фолиевую кислоту, L-аргинин, экстракт витекса, витамины и минералы (БАД «Прегнотон») в течение 3 мес. Изучение уровня фолиевой кислоты во влагалищной слизи до и после приема БАД показало существенное увеличение ее содержания и в крови, и во влагалищной слизи у пациенток после окончания терапии (табл. 1).

В силу технической сложности проведения посткоитального теста оценку его выполнили у 45 пациенток. При этом положительный посткоитальный тест (в слизи присутствуют 5–10 и более активных сперматозоидов) до применения БАД зарегистрирован у 11 женщин, после 3-месячного приема БАД — у 21, сомнительный посткоитальный тест (менее 5 подвижных сперматозоидов или наличие клеток с маятникообразным движением) — у 15 и 8 женщин соответственно, отрицательный посткоитальный тест (сперматозоиды в выделениях неподвижны) — у 9 и 7 женщин соответственно.

Таким образом, при приеме комплекса, содержащего фолиевую кислоту, L-аргинин, экстракт витекса, витамины (B_2 , B_6 , E и C) и минералы (йод, селен, цинк, магний), за счет повышения уровня фолиевой кислоты в секрете влагалища сохранялась подвижность сперматозоидов и увеличивалась вероятность зачатия у женщин с исходным отрицательным посткоитальным тестом.

После прегравидарной подготовки с использованием БАД у 14 пациенток с ранее выявленным положительным посткоитальным тестом и 6 пациенток с изначально сомнительным, но ставшим положительным на фоне терапии тестом, была зарегистрирована беременность. Эти пациентки и составили клиническую группу ($n=20$), у них был проведен мониторинг болевого синдрома (на фоне ВРВМТ), тазовой венозной гемодинамики, а также риска повторных обострений цистита на протяжении всего срока беременности.

Все пациентки клинической группы отмечали значительное улучшение общего самочувствия на фоне снижения выраженности боли не только на визитах через 1 мес. и 3 мес. после начала приема препарата, но и во время

Таблица 1. Показатели содержания фолиевой кислоты (в нг/мл) до и после приема БАД ($n=62$)

Table 1. Folic acid levels (ng/ml) before and after treatment with “Pregnoton” ($n=62$)

Показатель Parameter	До лечения Before treatment	Через 1 мес. приема 1 month after treatment	Через 3 мес. приема 3 months after treatment
Уровень фолиевой кислоты в крови (норма 3,1–20,5) Blood level of folic acid (normal values: 3.1–20.5)	4,8±3,1	7,8±2,7	9,5±1,5
Уровень фолиевой кислоты в секрете влагалища (норма 1,7–10,5) Folic acid level in vaginal discharge (normal values: 1.7–10.5)	1,9±0,3	4,3±1,1	5,8±0,8

Таблица 2. Показатели выраженности болевого синдрома (в баллах) у пациенток клинической (n=20) и контрольной (n=25) групп (p≤0,05)**Table 2.** Pain severity score in the study (n=20) and control (n=25) groups (p≤0.05)

Группа Group	Визит включения (до приема БАД) Inclusion visit (before treatment)	Через 3 мес. наблюдения (после приема БАД) After 3 months of follow-up (after treatment)	6–9-й месяц беременности 6–9 months of pregnancy
Клиническая Study	6,3±1,6	1,3±0,18	3,1±1,5
Контрольная Control	5,8±1,9	5,1±0,8	7,8±1,6

Таблица 3. Результаты бактериологического посева мочи пациенток клинической группы в ходе наблюдения**Table 3.** Urine culture results in the study group during follow-up

Возбудитель Pathogen	Визит включения Inclusion visit	Через 1–3 мес. наблюдения (прегравидарная подготовка) After 1–3 months of follow-up (preparation for pregnancy)	6–9-й месяц беременности 6–9 months of pregnancy
<i>Escherichia coli</i>	4 (20%)	1 (5%)	2 (10%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2 (10%)	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2 (10%)	0	1 (5%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (15%)	1 (5%)	1 (5%)
<i>Streptococcus faecalis</i>	4 (20%)	0	1 (5%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (10%)	1 (5%)	0
Всего / Total	20 (100%)	2 (10%)	4 (20%)

Таблица 4. Результаты бактериологического посева мочи пациенток контрольной группы в ходе наблюдения**Table 4.** Urine culture results in the control group during follow-up

Возбудитель Pathogen	Визит включения Inclusion visit	Перед беременностью Before pregnancy	6–9-й месяц беременности 6–9 months of pregnancy
<i>Escherichia coli</i>	6 (24%)	1 (4%)	5 (20%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	3 (12%)	0	3 (12%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (12%)	0	1 (4%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7 (28%)	2	2 (8%)
<i>Streptococcus faecalis</i>	4 (16%)	0	1 (4%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (8%)	1 (4%)	1 (4%)
Всего / Total	25 (100%)	2 (8%)	10 (40%)

всей последующей беременности, в том числе и на поздних сроках (табл. 2).

На визите включения рецидив хронического цистита был зарегистрирован, согласно клиническому и лабораторным данным, у 7 пациенток клинической группы и 6 пациенток группы контроля. Далее нормальные показатели общего анализа мочи были зарегистрированы у 18 (90%) из 20 пациенток клинической группы на фоне прегравидарной подготовки. Что касается пациенток контрольной группы с хроническим циститом на фоне ВРВМТ, то лишь у 14 (56%) из 25 отмечено отсутствие

воспалительных изменений в общем анализе мочи на визите к урологу перед планируемой беременностью.

Согласно данным таблиц 3 и 4 в обеих группах зарегистрирован закономерно низкий процент пациенток с бактериурией после санации перед планируемой беременностью. Однако обращает на себя внимание, что у 10 (40%) пациенток из контрольной группы в дальнейшем, в ходе наступившей беременности, вновь была диагностирована клинически значимая бактериурия с клиникой обострения цистита. Что касается клинической группы, то признаки обострения хронического цистита были диагностированы

Таблица 5. Мониторинг тазовой венозной гемодинамики у пациенток клинической группы ($p \leq 0,05$)**Table 5.** Pelvic venous hemodynamics in the study group ($p \leq 0.05$)

Вены малого таза Pelvic veins	Диаметр вены, мм (скорость кровотока, см/с) / Vein diameter, mm (blood flow velocity, cm/sec)		
	Визит включения Inclusion visit	Через 1–3 мес. прегравидарной подготовки After 1–3 months of preparation for pregnancy	6–9-й месяц беременности 6–9 months of pregnancy
Вены наружных боковых поверхностей матки Veins of the lateral surface of the uterus	8,3±1,6 (17,88±0,33)	6,2±0,8 (15,06±0,17)	7,67±0,54 (16,02±0,34)
Вены параовариальных областей Paraovarian veins	6,8±2,2 (17,18±0,53)	5,7±0,7 (15,09±0,42)	5,92±0,56 (16,07±0,12)
Вены аркуатного сплетения Arcuate veins	3,8±0,4 (6,98±1,07)	2,8±0,6 (4,98±0,35)	3,01±0,32 (5,04±0,28)
Вены парауретрального сплетения Paraurethral veins	4,3±1,6 (5,8±0,78)	3,4±0,4 (4,23±1,05)	4,2±0,11 (5,15±0,4)

Таблица 6. Результаты мониторинга тазовой венозной гемодинамики у пациенток контрольной группы ($p \leq 0,05$)**Table 6.** Pelvic venous hemodynamics in the control group ($p \leq 0.05$)

Вены малого таза Pelvic veins	Диаметр вены, мм (скорость кровотока, см/с) Vein diameter, mm (blood flow velocity, cm/sec)	
	Визит включения Inclusion visit	6–9-й месяц беременности 6–9 months of pregnancy
Вены наружных боковых поверхностей матки Veins of the lateral surface of the uterus	8,78±1,5 (17,34±1,67)	9,47±1,27 (18,34±0,36)
Вены параовариальных областей Paraovarian veins	7,1±2,6 (16,98±0,43)	8,75±0,86 (17,26±0,83)
Вены аркуатного сплетения Arcuate veins	4,05±0,23 (5,78±1,47)	5,06±0,94 (6,64±0,83)
Вены парауретрального сплетения Paraurethral veins	4,57±1,9 (6,14±0,49)	4,89±1,24 (7,02±0,56)

лишь у 2 пациенток, еще у 2 беременных выявлена бессимптомная бактериурия.

Отмечена хорошая переносимость биологически активного комплекса, побочные реакции не отмечены.

Таким образом, применение БАД «Прегнотон» в ходе прегравидарной подготовки обуславливает существенное уменьшение выраженности болевого синдрома у женщин, особенно на поздних сроках беременности, а также положительно влияет на лабораторные показатели воспаления в мочевом пузыре.

Учитывая, что в исследование включались планирующие беременность пациентки с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ, также был проведен анализ показателей тазовой гемодинамики у женщин клинической и контрольной групп. Исследование состояния тазовой венозной гемодинамики методом ультразвуковой доплерографии выявило наличие выраженного венозного застоя (диаметр сосудов более 5 мм) в тазовом венозном сплетении у подавляющего числа женщин в обеих группах исследования: у 18 женщин в клинической и у 22 — в контрольной группе. У остальных пациенток было зарегистрировано умеренное расширение вен малого таза (диаметр венозных сосудов от 2 мм

до 5 мм). В ходе наблюдения в контрольной группе отмечено усугубление нарушений гемодинамики, тогда как показатели у пациенток клинической группы характеризовались значимой положительной динамикой (табл. 5 и 6).

Таким образом, применение БАД «Прегнотон» в подготовке женщин с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ позволяет добиться значимого клинического эффекта за счет выраженного улучшения микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и нормализации тазовой венозной гемодинамики, что значительно уменьшает риск повторных обострений цистита и снижает выраженность болевого синдрома.

ОБСУЖДЕНИЕ

Варикозное расширение вен малого таза у женщин может проявляться в виде СХТБ и хронического цистита. Полноценное кровоснабжение, в том числе венозное, является одной из главных предпосылок нормальной функции мочевого пузыря [10].

Хроническое нарушение тазовой венозной гемодинамики при наличии провоцирующих застойные явления фак-

торов может считаться ключевым патогенетическим механизмом обострения хронического рецидивирующего цистита и сопровождаться выраженным, порой изнуряющим, болевым синдромом, усугубляющим течение беременности [11].

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о высокой общей терапевтической эффективности комплексной терапии с использованием БАД «Прегнотон» как в течение 3 мес. от начала применения комплекса, так и на протяжении всей последующей беременности. Повышение уровня фолиевой кислоты не только в крови, но и во влагалищной слизи способствовало улучшению подвижности сперматозоидов в секрете половых путей и увеличению количества зачатий. Прием БАД в рамках прегравидарной подготовки сопровождался уменьшением или полным исчезновением боли и признаков воспаления нижних мочевыводящих путей, что проявлялось снижением частоты выявления бактериурии согласно результатам контрольных посевов мочи и числа рецидивов цистита во время беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия профессионального сопровождения супружеской пары с участием гинеколога и уролога является более эффективной, чем разрозненное и несогласованное ведение этих пациентов. Особенно актуальна прегравидарная подготовка с участием уролога для пациенток с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ. Эффективность применения БАД, состоящей из фолиевой кислоты, L-аргинина, экстракта витекса, витаминов (В₂, В₆, Е, С) и минералов (йод, цинк, селен, магний), обусловлена противовоспалительным, ангиопротективным, вентонизирующим, противоотечным и антиоксидантным действием, которое обеспечивает уменьшение болей, что само по себе приводит к ликвидации сосудистого спазма в малом тазу и нормализации гемодинамики. Нормализация кровоснабжения сопровождается уменьшением воспалительной реакции (подтверждается лабораторно), что делает целесообразным применение данного препарата в ходе прегравидарной подготовки женщин с хроническим рецидивирующим циститом на фоне ВРВМТ.

Литература

- Hooton T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infections. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028–1037. DOI: 10.1056/NEJMc1104429.
- Dydyk A.M., Gupta N. Chronic Pelvic Pain. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 (Online ahead of print). PMID: 32119472.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical guideline No. 41. The Initial Management of Chronic Pelvic Pain. April 2012. (Electronic resource.) URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=37221>. (access date: 11.12.2021).
- Рымашевский Н.В., Казарян Э.В., Окоороков А.А., Курбатова Э.В. Роль венозной системы в генезе тазовых алгий. *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов.* 1996;4:24–27.
- Мозес В.Г., Ушакова Г.А. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни. *Клиника, диагностика, лечение, профилактика.* М.: Эликс Ком; 2006.
- Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю., Корсунская И.Л. и др. Современные аспекты диагностики и лечения синдрома болезненного мочевого пузыря. *РМЖ.* 2010;17:1084.
- Szweda H., Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. *Dev Period Med.* 2016;20(4):263–272. PMID: 28216479.

- Gohel M.S., Davies A.H. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(3):303–308. DOI: 10.2174/157016109788340758.
- Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Селиванова С.А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака. *Урология.* 2015;3:71–74.
- Неймарк А.И., Шелковникова Н.В., Непомнящих Л.М., Давыдов А.В. Особенности хронического цистита, осложненного синдромом тазовой боли у женщин с варикозным расширением вен малого таза. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2014;4:101–104.
- Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. *Ростов н/Д;* 2000.

References

- Hooton T.M. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infections. *N Engl J Med.* 2012;366(11):1028–1037. DOI: 10.1056/NEJMc1104429.
- Dydyk A.M., Gupta N. Chronic Pelvic Pain. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 (Online ahead of print). PMID: 32119472.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical guideline No. 41. The Initial Management of Chronic Pelvic Pain. April 2012. (Electronic resource.) URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=37221>. (access date: 11.12.2021).
- Rymashevsky N.V., Kazaryan E.V., Okorokov A.A., Kurbatova E.V. The role of the venous system in the genesis of pelvic algias. *Vestnik Rossiyskoy assotsiatsii akusherov-ginekologov.* 1996;4:24–27.
- Moses V.G., Ushakova G.A. Varicose veins of the small pelvis in women in the main age-biological periods of life. *Clinic, diagnosis, treatment, prevention.* Moscow: Elikom; 2006 (in Russ.).
- Zaitsev A.V., Pushkar D.Yu., Korsunskaya I.L. Modern aspects of diagnosis and treatment of painful bladder syndrome. *RMJ.* 2010;17:1084 (in Russ.).
- Szweda H., Jozwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. *Dev Period Med.* 2016;20(4):263–272. PMID: 28216479.
- Gohel M.S., Davies A.H. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(3):303–308. DOI: 10.2174/157016109788340758.
- Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Selivanova S.A. Antioxidant therapy for infertile couples. *Urology.* 2015;3:71–74 (in Russ.).
- Neimark A.I., Shelkovnikova N.V., Nepomnyashchikh L.M., Davydov A.V. Features of chronic cystitis complicated by pelvic pain syndrome in women with varicose veins of the small pelvis. *Experimental and clinical urology.* 2014;4:101–104 (in Russ.).
- Rymashevsky N.V., Markina V.V., Volkov A.E. and others. Varicose veins and recurrent pelvic phlebitis in women. *Rostov na Donu;* 2000 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

Зубова Светлана Юрьевна — врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ НО НОКБ им. Н.А. Семашко; 603950, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; ORCID iD 0000-0002-9934-3868.

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

Контактная информация: Нашивочникова Наталья Алексеевна, e-mail: dom17.doctor@mail.ru.

Источник финансирования: исследование проведено при поддержке АО «АКВИОН».

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

Конфликт интересов: Леанович В.Е. является сотрудником компании АО «АКВИОН».

Статья поступила 02.12.2021.

Поступила после рецензирования 27.12.2021.

Принята в печать 25.01.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

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

Valentin N. Krupin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the E.V. Shakhov Department of Urology, Privolzhsky Research

Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4887-4888.

Svetlana Yu. Zubova — sonographer, N.A. Semashko Nizhniy Novgorod Regional Clinical Hospital; 190, Rodionov str., Nizhniy Novgorod, 603950, Russian Federation.

Viktoriya E. Leanovich — Medical Director, JSC "AKVION"; 8 Build 1, Presnenskaya emb., Moscow, 123112, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7653-797X.

Contact information: Natalya A. Nashivochnikova, e-mail: dom17.doctor@mail.ru.

The study is supported by JSC "AKVION".

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

Conflicts of interest: Viktoriya E. Leanovich is an employee of JSC "AKVION".

Received 02.12.2021.

Revised 27.12.2021.

Accepted 25.01.2022.

ДЛЯ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
ЖЕНЩИН СО СНИЖЕННОЙ ФЕРТИЛЬНОСТЬЮ



Прием целесообразен:



При функциональной гиперпролактинемии.¹



После длительного приема оральных контрацептивов для нормализации менструального цикла.



Для увеличения вероятности зачатия у женщин с исходным отрицательным посткоитальным тестом.²



Для улучшения результатов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.³



СГР № RU.77.99.57.003.E.002189.06.19 от 21.06.2019 г. Реклама.

¹ Манулина Е. И., Ислам А. А. Опыт применения витаминно-минерального комплекса в восстановлении менструального цикла пациенток с функциональной гиперпролактинемией. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 169–173.

² Навиочникова Н. А., Крупин В. Н., Селиванова С. А. Антиоксидантная терапия бесплодного брака // Урология. — 2015. — № 3. — С. 71–74.

³ Серебренникова К. Г., Кузнецова Е. П., Ванке Е. С. и др. Прегнавидадная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Акушерство и гинекология. — 2017. — № 3.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27

Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. Обзор литературы

И.Н. Кононова¹, Е.Н. Карева^{1,2}, Ю.Э. Доброхотова¹¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

С целью обзора способов коррекции железо- и фолатдефицитных состояний у женщин репродуктивного возраста на современном этапе проведен отбор релевантных публикаций в базах PubMed и Google Scholar за период с 2012 по 2022 г. Существующие ограничения приема пероральных форм солей железа представлены их плохим всасыванием, низкой приверженностью пациенток лечению вследствие развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, риском оксидативного стресса и ферроптоза при переизбытке железа, что явилось предпосылкой для разработки инновационной технологии Lipofer®. Это микронизированное железо, микроинкапсулированное в фосфолипидную оболочку, которая обеспечивает лучшее всасывание независимо от гепсидинового статуса и таргетную доставку железа в ткани с минимальным риском развития побочных эффектов. Существующие ограничения приема фолиевой кислоты представлены ее низкой биодоступностью у носителей полиморфизма ферментов фолатного цикла — дигидрофолатредуктазы и метилентетрагидрофолатредуктазы, что ведет к потенциальным токсическим эффектам неметаболизированной части фолиевой кислоты, а также нарушению обезвреживания гомоцистеина — фактора риска сосудистых нарушений и маскировки В₁₂-дефицитной анемии. Такие ограничения стали предпосылкой для разработки Quatrefolic® — (6S)-5-метилтетрагидрофолат глюкозаминовой соли. Это активный метаболит последнего поколения фолиевой кислоты с высокой растворимостью и биодоступностью, готовый сразу вступить в фолатный цикл без участия ферментов — редуказ, с доказанной безопасностью, без риска передозировки и влияния на диагностику В₁₂-дефицитной анемии. Сочетание двух высокотехнологичных молекул является инновационной формой для коррекции основных потребностей в микроэлементе у женщин с высоким риском развития железо- и фолатдефицитных состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железодефицитная анемия, пирофосфат железа, микроинкапсулированное железо, липосомальная форма, Lipofer®, дефект нервной трубки, фолиевая кислота, полиморфизм, Quatrefolic®, глюкозаминовая соль.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. Обзор литературы. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):18–27. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.

Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review)

I.N. Kononova¹, E.N. Kareva^{1,2}, Yu.E. Dobrokhotova¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

To review up-to-date management algorithms for iron and folic acid deficiency in women of reproductive age, we selected relevant publications in the PubMed and Google Scholar databases (2012–2022). Current limitations of using peroral iron salts (malabsorption, poor adherence to treatment due to gastrointestinal adverse reactions, risks of oxidative stress, and ferroptosis resulting from iron overload) were prerequisites for developing innovative technology, Lipofer®. Lipofer® is a micronized and microencapsulated iron in a phospholipid coat which provides better absorption independent of hepcidin status and targeted iron delivery in tissues with minimization of adverse reaction risks. Limitations of using folic acid include low bioavailability in polymorphisms of folate cycle enzymes (dihydrofolate reductase/DHFR and methylenetetrahydrofolate reductase/MTHFR) which results in potential toxic effects of unmetabolized folic acid and abnormal homocysteine clearance (risk factors for vascular disorders and B12-deficiency anemia masking). These entities were prerequisites for the development of Quatrefolic®. Quatrefolic® is the glucosamine salt of (6S)-5-methyltetrahydrofolate, an active metabolite of folic acid with high solubility and bioavailability ready to enter the folate cycle without involving reductases. Quatrefolic® is safe and has no risks of overdosing or effects on В₁₂-deficiency anemia diagnosis. A combination of two high-tech molecules is an innovative therapeutic tool for essential microelement requirements in women with high risks of iron and folic acid deficiencies.

KEYWORDS: iron-deficiency anemia, ferric pyrophosphate, microencapsulated iron, liposomal form, Lipofer, neural tube defect, folic acid, polymorphism, Quatrefolic, glucosamine salt.

FOR CITATION: Kononova I.N., Kareva E.N., Dobrokhotova Yu.E. Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(1):18–27 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.

ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивное здоровье женщин неразрывно связано с адекватным поступлением в организм микронутриентов для формирования и реализации адаптационного потенциала матери и ребенка [1]. При анализе коморбидности между репродуктивными проблемами и микронутриентной обеспеченностью женщин была показана доминирующая роль дефицита железа и фолатов [2, 3].

Железо — жизненно необходимый микроэлемент, участвующий в процессах эритропоэза, окислительно-метаболизма, клеточного иммунитета, каталитической активности ферментов, тканевого дыхания. Железо необходимо для развития мозга и зрения плода и новорожденного, являясь детерминацией развития феррокинетического и иммунного импринтинга от матери к новорожденному [4]. У пациенток гинекологического профиля дефицит железа с развитием железодефицитной анемии (ЖДА) является одним из самых частых синдромов (до 25%). Он встречается при ряде заболеваний, сопровождающихся хронической кровопотерей [5], а также при воспалительных заболеваниях органов малого таза и кишечника (в 16–74% случаев) на фоне высоких показателей гепсидина [6]. В мире насчитывается 60 млн беременных, имеющих ЖДА, ее частота в среднем колеблется от 25% до 50%, а по уровню сывороточного железа (латентный железодефицит) — до 99% [7]. В России частота ЖДА у беременных — 40–65% [8]. Однако лишь у 20% женщин на этапе прегравидарной подготовки имелись достаточные запасы железа для адекватного эритропоэза во время беременности, что явилось предпосылкой включения коррекции железа в протоколы прегравидарной подготовки и ведения беременности [9, 10].

Фолиевая кислота — водорастворимый витамин В₉ (птероилглутаминовая кислота) — жизненно необходима для метилирования ДНК, синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований, аминокислот (метионина, серина, гистидина) и белков, холина, для обезвреживания гомоцистеина, стимуляции пластических процессов во всех тканях, для эритропоэза, эпигенетических процессов эмбриогенеза [11]. Дефицит фолатов при беременности приводит к ряду осложнений с развитием эндотелиальной дисфункции, индукцией окислительного стресса, активацией апоптоза и метилирования ДНК [12]. Дефицит потребления фолатов с пищей составляет 75% от минимально допустимого для здоровых женщин (400 мкг/сут) [13]. Поскольку при фолатном дефиците изменение биосинтеза S-аденозилметионина приводит к формированию пороков развития плода, таких как дефекты нервной трубки (*spina bifida* и анэнцефалия) (0,5% случаев беременности и 2% в структуре невынашивания), пороков сердца, дефектов формирования неба («волчьей пасти», «заячьей губы»), врожденным аномалиям ЦНС, поражению органов зрения, в отдаленном периоде к расстройствам аутистического спектра и синдрому дефицита внимания, коррекция фолатдефицитных состояний включена в протоколы пре-

гравидарной подготовки и при беременности [14]. Проблема возникновения гипергомоцистеинемии на фоне дефицита фолатов во время беременности также привела к риску сосудистых нарушений во время беременности и невынашиванию.

С целью обзора способов коррекции дефицита железа и фолиевой кислоты на современном этапе проведен отбор релевантных публикаций в базах PubMed и Google Scholar за период с 2012 по 2022 г.

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ И ОГРАНИЧЕНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА

Необходимость адекватной коррекции железодефицитных состояний у гинекологических пациенток, при подготовке к беременности и во время беременности регламентируется клиническими протоколами [15]. «Золотым стандартом» лечения ЖДА являются железосодержащие препараты — преимущественно в пероральных формах в виде солей различной валентности, Fe II и Fe III. Особенности механизмов всасывания различных по валентности солей железа демонстрируют более высокую биодоступность Fe II (30–40%) как органических солей (глюконат, fumarat), так и неорганических (сульфат, хлорид). Однако неприятные органолептические свойства, значительное раздражение слизистой оболочки кишечника и диспепсические расстройства создают ряд ограничений и требуют соблюдения определенных условий при лечении. Z. Tolkien et al. [16] в метаанализе 20 исследований (n=3168) продемонстрировали повышение риска развития нежелательных диспепсических расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) более чем в 2 раза на фоне применения пероральной терапии сульфатом железа в сравнении с плацебо (отношение шансов (ОШ) 2,32, 90% доверительный интервал (ДИ) 1,74–3,08 p<0,0001); в 7 рандомизированных исследованиях (n=1028) риск расстройств со стороны ЖКТ среди беременных повышался более чем в 3 раза (ОШ 3,33, 95% ДИ 1,19–9,28, p=0,02). Развитие диспепсических явлений снижает приверженность терапии, что может приводить к развитию ЖДА беременных в дальнейшем.

Органические соли Fe III (сукциниллат) и неорганические соединения Fe III (гидроксид железа в комплексе с полимальтозой) имеют лучшую переносимость, но их биодоступность составляет лишь 10%, что ограничивает их терапевтическую эффективность. Рекомендуемая доза элементарного железа для лечения железодефицита составляет 100–200 мг/сут. Более высокие дозы усиливают побочные эффекты [17].

Переизбыток железа также повышает риск оксидативного стресса (ферроптоза). Пероральная терапия железом может быть опасной для пациенток с продолжающейся кровопотерей, воспалительными заболеваниями кишечника, хроническими заболеваниями почек [18].

Объясняется это высокой экспрессией гепсидина, запускаемого провоспалительным интерлейкином 6 с последующим связыванием и распадом ферропортина в гепатоцитах, энтероцитах и макрофагах, с предотвращением транспорта железа в плазму блокировкой конкурентного доступа к железу. Происходит низкое насыщение трансферрина, и уменьшается доставка железа к развивающемуся эритробласту. При лабораторном обследовании наблюдаются формальные признаки повышения запасов железа (повышение ферритина выше нормы) и одновременно его функциональный дефицит (снижение насыщения трансферрина железом — меньше 20%) [19]. Образуется значительное количество атомов железа, не связанного с трансферрином. Этот слабосвязанный Fe^{3+} может нерегулируемым образом откладываться внутри клеток эндокринной системы, сердца и печени, где может вызвать окислительный стресс путем катализации перекисного окисления липидов (реакция Фентона) и образования активных форм кислорода (ферроптоз), что ведет к гибели лимфоидного аппарата с последующими негативными последствиями [20].

Особенности новой технологии LIPOFER®

Для решения проблемы низкой биодоступности и плохой переносимости препаратов железа был предложен инновационный подход — микроинкапсуляция железа с его последующей микроинкапсуляцией в лецитиновую оболочку. Пирофосфат железа — это обычная форма трехвалентного железа, используемая для доставки липосомального железа. Размер частиц пирофосфата железа уменьшается с помощью микроинкапсуляции, что увеличивает соотношение площади поверхности молекулы и скорости растворения препарата. Микроинкапсулированное железо инкапсулируется лецитиновым липидным слоем — этот процесс носит название микроинкапсуляции (рис. 1) [21]. Сформированная микрокапсула Lipofer® имеет внешнюю липидную мембрану и внутреннее ядро, содержащее частицы железа. Внешний фосфолипидный слой защищает железо от воздействия ферментов слюны и желудочного сока, взаимодействия с щелочными соками, солями желчных кислот, кишечной флорой и свободными радикалами. Это позволяет существенно снизить частоту возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ и применять продукт при непереносимости стандартных препаратов железа и воспалительных заболеваниях ЖКТ. Микрокапсулы поглощаются из просвета кишечника М-клетками тонкого кишечника (часть лимфатической системы), включаются в макрофаги путем эндоцитоза и через лимфатическую систему достигают гепатоцитов, где растворяются лизосомальными ферментами до высвобождения Fe^{III} [22]. Микрокапсулы нетоксичны, лишены антигенных свойств и не подвергаются атаке со стороны иммунной системы, поэтому происходит таргетная доставка железа без повреждающего действия процессами окисления, что позволяет снизить дозу и преодолеть гепсидиновый барьер [23]. Таким образом, увеличение биодоступности железа за счет применения липосомальной формы препарата обеспечивает полноценную коррекцию дефицита железа даже при низких дозировках препарата. При низких дозах отмечена минимизация побочных эффектов и лучшая приверженность терапии, что крайне важно, учитывая ее длительность [24].

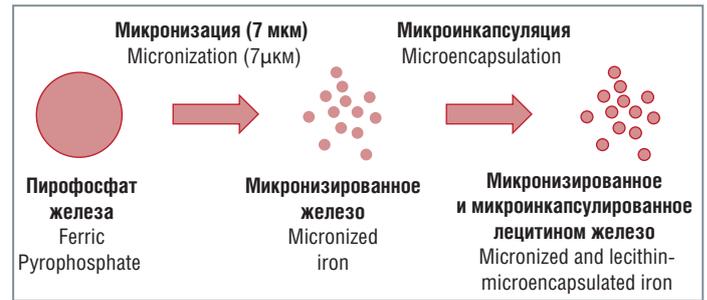


Рис. 1. Схематическое изображение технологии микроинкапсуляции и микрокапсуляции железа [21]

Fig. 1. Technological representation of micronization and microencapsulation [21]

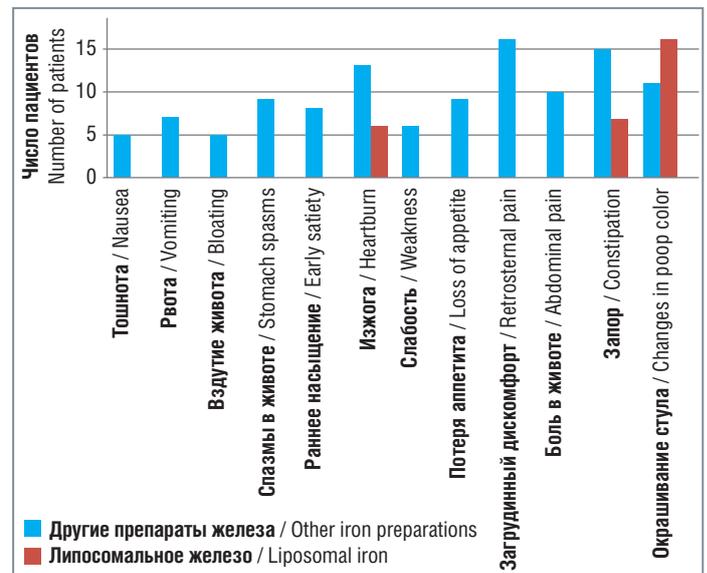


Рис. 2. Сравнительный профиль безопасности липосомального и традиционного железа [27]

Fig. 2. Comparative safety profile of liposomal and traditional iron [27]

Доказательная база по эффективности и безопасности LIPOFER®

Доклиническое исследование биоэквивалентности продукта Lipofer® (торговая марка Lipotec S.A.) в сравнении с традиционными препаратами железа продемонстрировало, что биодоступность Lipofer® была в 2,7 и 3,5 раза выше, чем у сульфата железа и простого пирофосфата железа соответственно [25]. В клинической практике проведен ряд исследований продукта. В исследовании R. Blanco-Rojo et al. [26] женщины с дефицитом железа получали фруктовый сок, обогащенный микрокапсулами пирофосфата железа, что сопровождалось нормализацией феррокинетических показателей и позволило сделать вывод о целесообразности обогащения фруктового сока микрокапсулированным железом для коррекции ЖДА у пациенток групп высокого риска.

В исследовании A. Pleşea-Condratovici et al. [27] были включены 30 женщин с ЖДА в постменопаузе, у которых в анамнезе наблюдались побочные эффекты на фоне применения других препаратов железа. Через 8 нед. приема липосомального железа отмечено статистически значимое повышение гемоглобина и гематокрита с минимальными побочными эффектами со стороны ЖКТ, которые не по-

требовали отмены препарата в отличие от предшествующей терапии (рис. 2). У пациенток с рефрактерной анемией при миелодиспластическом синдроме применение Lipofer® по эффективности не уступало внутривенному введению препаратов железа [28].

Технология изготовления Lipofer® повышает биодоступность железа и позволяет минимизировать риск побочных эффектов, обычно развивающихся при приеме железа.

Следует отметить снижение маркеров воспаления при коррекции анемии у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями на фоне применения липосомального железа, что свидетельствует об отсутствии влияния гепсидина на биодоступность железа при использовании данной лекарственной формы [29, 30]. Липосомальное железо эффективно и у пациенток онкологического профиля, и при анемии на фоне хронической почечной недостаточности [31, 32]. Согласно результатам рандомизированного контролируемого клинического исследования F. Parisi et al. [33] применение пирофосфата железа в липосомальной форме показало свою эффективность в профилактике ЖДА у беременных женщин.

Таким образом, проведенные исследования продемонстрировали, что микрокапсуляция железа в липосомальную форму улучшает всасывание железа, тем самым повышая его биодоступность, и не вызывает выраженных побочных эффектов со стороны ЖКТ, связанных с применением конвенционных форм солей перорального железа. На основании проведенных исследований *in vivo* и *in vitro* Федеральным управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США пирофосфат железа (III) признан безопасным. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (The European Food Safety Authority, EFSA) также приняло решение о безопасности использования пирофосфата железа в качестве пищевой добавки [34].

ФОЛАТНЫЙ ЦИКЛ, ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ФЕРМЕНТОВ MTHFR И DHFR В НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Фолиевая кислота, поступающая в виде пищевых добавок или лекарственных средств, представляет собой биологически неактивную форму, из которой в гепатоцитах печени посредством фермента дигидрофолатредуктазы (dihydrofolate reductase, DHFR) биосинтезируется дигидрофолат и далее восстанавливается до тетрагидрофолата (ТГФ). Тетрагидрофолат метаболизируется серин гидроксиметилтрансферазой в 5,10-метилентетрагидрофолат (5,10-метилен-ТГФ), который необратимо восстанавливается до 5-метилтетрагидрофолата (5-methyltetrahydrofolate, 5-MTHF) при содействии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (methyltetrahydrofolate reductase, MTHFR). Метильная группа 5-MTHF переносится на гомоцистеин под действием кофермента витамина B₁₂, который таким образом превращается в метионин. Метионин в последствии превращается в S-аденозилметионин — ключевой биологический агент метилирования, универсальный донор метильных групп, участвующий в более чем 100 реакциях метилирования [35]. Метилирование — это один из эпигенетических механизмов контроля экспрессии генов, что важно для развития плода и долгосрочного здо-

ровья человека. Превращение гомоцистеина в метионин также регенерирует ТГФ, который можно повторно использовать для синтеза 5,10-метилен-ТГФ или 10-формил-ТГФ, участвующий в биосинтезе пуринов и пиримидинов [36, 37].

В начале 1990-х годов был выявлен генетический полиморфизм (мутация), связанный с вариантом термостабильного фермента MTHFR, генетический вариант C677T. Недавно была идентифицирована вторая мутация, генетический вариант A1298C, которая состоит в замене аденина на цитозин в положении 1298, приводящей к замене глутамата на аланин. Этот полиморфизм связан с высокими уровнями гомоцистеина (фактора риска развития сосудистых патологий) и снижением уровня фолиевой кислоты в плазме пациенток аналогично гомозиготности по C677T. Наличие обеих мутаций (C677T и A1298C) связано с более высокой частотой врожденных аномалий. Частота гетерозиготности полиморфизма гена MTHFR, который генерирует вариант C677T, составляет 30–40%, гомозиготности — 10–15% [38], что создает определенные проблемы в усвоении фолиевой кислоты организмом. DHFR играет ключевую роль в первой фазе превращения фолиевой кислоты в ТГФ. Полиморфизм гена DHFR встречается в 10–15% случаев. Дозы фолиевой кислоты выше 1 мг/сут могут приводить на фоне полиморфизма гена DHFR к накоплению неметаболизированной фолиевой кислоты в плазме и моче [39].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ

Основные причины дефицита фолатов включают: 1) недостаточное потребление продуктов с высоким содержанием фолатов; 2) увеличение потребности в фолатах (беременность, особенно многоплодная, лактация); 3) нарушение фармакокинетики/метаболизма фолатов (полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла, алкоголизм, ожирение, заболевания ЖКТ со снижением всасывания фолатов, ятрогенные причины — противозипилептические средства, высокие дозы НПВС (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен и ацетаминофен)) [40]. Для компенсации дефицита фолатов используют витамин B₉, фолиевую кислоту. Коферментные функции фолиевой кислоты связаны не со свободной формой витамина, а с восстановленным птеридиновым производным с помощью ферментов. Генетические полиморфизмы ряда ферментов фолатного метаболизма, широко представленные у населения, дозозависимые фармакокинетические и фармакодинамические особенности фолиевой кислоты ограничивают применение препарата вследствие проблем с ее усвоением и накоплением неметаболизируемых продуктов метаболизма фолиевой кислоты в крови.

В ряде исследований продемонстрировано, что неметаболизируемая часть фолиевой кислоты снижает иммунную функцию в постменопаузе у женщин [41], в других исследованиях показано повышение онкогенеза [42]. Воздействие на плод неактивных метаболитов фолиевой кислоты отрицательно, в частности, достоверно повышен риск астмы и респираторных инфекций в раннем детстве [43]. Существуют противоречивые данные о влиянии неметаболизируемой части фолиевой кислоты на частоту преждевременных родов [44]. В США обнаружили связь между уровнем неметаболизируемой части фолиевой кислоты и иммунными дисфункциями за счет снижения активности

НК-клеток, участвующих в развитии и поддержании толерантности в системе «мать — плод» [45].

Исследования на мышах показали, что высокое потребление фолиевой кислоты во время беременности имело побочные эффекты на развитие плода, отрицательно повлияло на эмбриональное развитие и на закрытие нервной трубки [46]. В опубликованном в 2018 г. критическом обзоре литературы было показано, что ранее рекомендованные большие дозы фолиевой кислоты (4 мг) для профилактики повторного рождения детей с пороками развития нервной системы являются неоправданными, особенно при обогащении продуктов питания, это связано и с проблемами усвоения высоких доз фолиевой кислоты [47]. Поэтому в клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, фолиевая кислота представлена в дозе от 400 до 800 мкг/сут [48].

Высокие дозы фолиевой кислоты могут также маскировать любой дефицит витамина B_{12} , поскольку существует тесная метаболическая взаимосвязь между фолиевой кислотой и витамином B_{12} . В случае дефицита витамина B_{12} конверсия 5-МТНФ в ТГФ значительно снижается. Синтез 5-МТНФ ферментом 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктазы необратим. Таким образом, 5-МТНФ может использоваться только одним ферментом, B_{12} -зависимой метионинсинтазой, что приводит к синтезу метионина с ТГФ. В случае дефицита витамина B_{12} этот процесс блокируется, и, как следствие, фолиевая кислота в клетках становится «метаболически захваченной» в форме 5-МТНФ. Это состояние приводит к «дефициту псевдофолиевой кислоты», потому что, хотя клетки и имеют адекватный уровень фолиевой кислоты, она задерживается в 5-МТНФ, который не может действовать как кофактор для биосинтеза пуринов и пиримидинов. Эта ситуация называется «ловушкой фолиевой кислоты» или «ловушкой метила» [49] и клинически проявляется как мегалобластная анемия.

При употреблении фолиевой кислоты в очень высоких дозах (>1000 мкг/сут) она может проникать в клетки в «свободной» форме и преобразовываться непосредственно в ТГФ и ТГФ-полиглутаматы через пути, не зависящие от витамина B_{12} . Таким образом, «свободная» фолиевая кислота может возобновить биосинтез ДНК и исправить анемию, не влияя на метилирование. Эта маскировка анемии, связанной с дефицитом витамина B_{12} , приемом фолиевой кислоты затрудняет диагностику дефицита B_{12} , что позволяет ему прогрессировать, вызывая невропатию.

ПРЕПАРАТЫ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ И ФОЛАТОВ, ИСТОРИЯ ПРОИСХОЖДЕНИЯ

1-е поколение — фолаты пищевого происхождения. В 1931 г. L. Wills обнаружила связь между анемией и дефицитом питания. В 1941 г. Н.К. Mitchell и R.J. Williams выделили фактор роста и назвали его фолиевой кислотой. **2-е поколение — синтез фолиевой кислоты.** В 1945 г. R.V. Angier и E.L.R. Stokstad идентифицировали химическую структуру и синтезировали фолиевую кислоту, в США официально была утверждена рекомендация по применению 400 мкг фолиевой кислоты всеми женщинами детородного возраста [50]. Низкая растворимость и нестабильность фолиевой кислоты при хранении приводят к снижению биодоступности и ограничению ее приема, что способствовало разработке **3-го поколения фолатов** — 5-метилтетрагидрофолат кальциевой соли

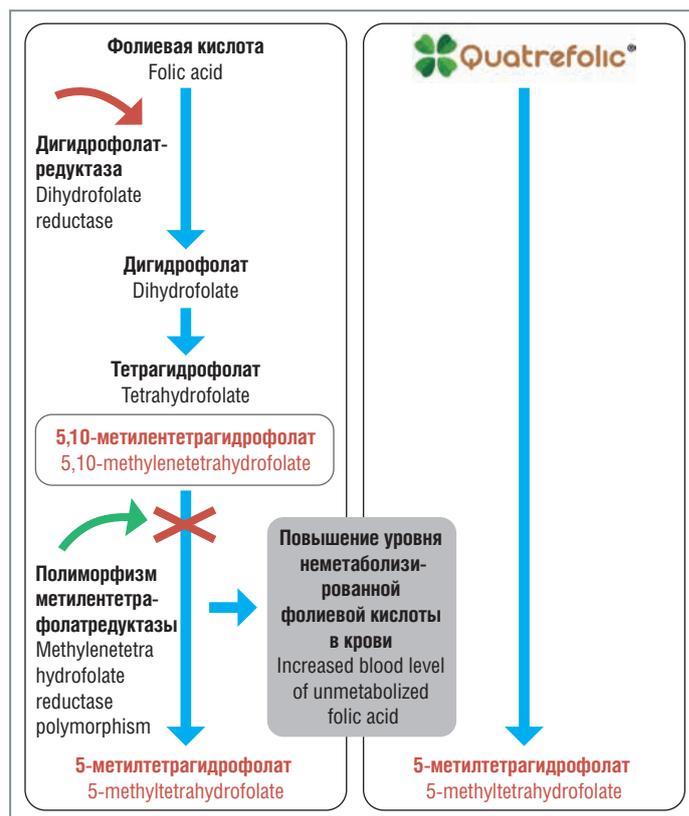


Рис. 3. Сравнительная схема метаболизма Quatrefolic® и фолиевой кислоты [36]

Fig. 2. Comparative scheme of Quatrefolic® and folic acid metabolism [36]

(Calcio-5-MTHF). В 1995 г. Bioresearch Spa регистрирует использование 5-МТНФ. Единственными ограничениями этой новой формы признаны плохая растворимость, влияющая на биодоступность, и ограниченная стабильность. **4-е поколение** — синтез Quatrefolic®. В 2008 г. была разработана и запатентована новая соль фолиевой кислоты — (6S)-5-метилтетрагидрофолат глюкозаминная соль: Quatrefolic® (зарегистрированная торговая марка Gnosis S.p.A), характеризующаяся долгосрочной стабильностью и более высокой растворимостью в воде, что повышает ее биодоступность. В 2010 г. Quatrefolic® получил одобрение FDA в качестве нового пищевого ингредиента (NDI), а в 2011 г. последовали официальные награды (NBT Awards) за степень инноваций. EFSA также одобрило данный продукт [51]. Важным моментом является отсутствие верхнего допустимого уровня потребления для Quatrefolic® согласно нормам потребления продуктов США, что позволяет рассматривать Quatrefolic® как безопасный продукт без риска передозировки [36].

ОСОБЕННОСТИ И ПРЕИМУЩЕСТВА НОВОГО АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА QUATREFOLIC®

По сравнению с фолатами предыдущего поколения Quatrefolic® имеет ряд преимуществ: полностью растворим в воде, что позволило значительно повысить биодоступность; солеобразование глюкозаминном, натуральным веществом и эндогенным компонентом организма, гарантирует большую солеустойчивость и максимальную безопасность использования. Quatrefolic® — активный и легкодоступный для транспортировки и усвоения

в тканях метаболит фолиевой кислоты, который сразу встраивается в фолатный цикл, исключая возможность накопления неметаболизируемых продуктов обмена фолиевой кислоты в крови. Quatrefolic® не требует вмешательства ферментов фолатного цикла (MTHFR, DHFR) и поэтому может решить проблему усвоения фолиевой кислоты у пациенток с генетическим полиморфизмом ферментных систем фолатного цикла (рис. 3).

Quatrefolic® — это естественное производное фолиевой кислоты, физиологически присутствующее в организме. Было показано, что 5-МТНФ является основным источником фолатов для плода [52]. Так, концентрация 5-МТНФ в пуповинной крови в 2 раза превышала показатель в материнской. При этом данная форма составляла 89,4% среди всех фолатов в крови плода.

Quatrefolic® — единственная форма фолиевой кислоты, проникающая через гематоэнцефалический барьер [36]. Этот активный метаболит не маскирует дефицит витамина В₁₂, потому что без данного кофактора не происходит регенерации ТГФ с необратимой блокировкой синтеза нуклеотидов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ QUATREFOLIC®

В мировой научной литературе представлены данные биоэквивалентности между (6S)-5-метилтетрагидрофолатом и фолиевой кислотой как в доклинических, так и в клинических исследованиях [53].

Данные доклинического исследования биоэквивалентности продемонстрировали, что максимальная концентрация Quatrefolic® ((6S)-5-метилтетрагидрофолат глюкозаминовой соли) в плазме крови оказалась в 3,1 раза выше уровня фолиевой кислоты и в 1,8 раза выше уровня (6S)-5-метилтетрагидрофолат кальциевой соли (Метафолин®) — фолата 3-го поколения [54]. В этом же исследовании биодоступность Quatrefolic® после перорального приема в 9,7 раза превосходила биодоступность фолиевой кислоты, а также более чем на 10% — биодоступность предшественника Quatrefolic® — (6S)-5-метилтетрагидрофолат кальциевой соли (рис. 4). Также выявлено, что 5-МТНФ улучшал NO-зависимые вазомоторные реакции, опосредованные эндотелием, и снижал образование супероксид-радикальных ионов в экспериментальных моделях [54].

В рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом исследовании Y. Lamers et al. показали лучшее насыщение фолатами эритроцитов у женщин репродуктивного возраста на фоне применения Quatrefolic® в сравнении с 400 мкг фолиевой кислоты в течение 12–24 нед. [55].

Также описано успешное применение Quatrefolic® у 33 семейных пар с полиморфизмом ферментов фолатного цикла, наблюдающихся у репродуктолога по поводу невынашивания беременности либо бесплодия не менее 4 лет. Большинство женщин ранее безуспешно лечились высокими дозами фолиевой кислоты (5 мг/сут). На фоне применения 5-МТНФ общая частота продолжающихся беременностей составила 86,7% [56].

В мультицентровом рандомизированном клиническом исследовании была показана более быстрая нормализация уровня гомоцистеина — фактора риска сосудистых нарушений во время беременности — на фоне применения

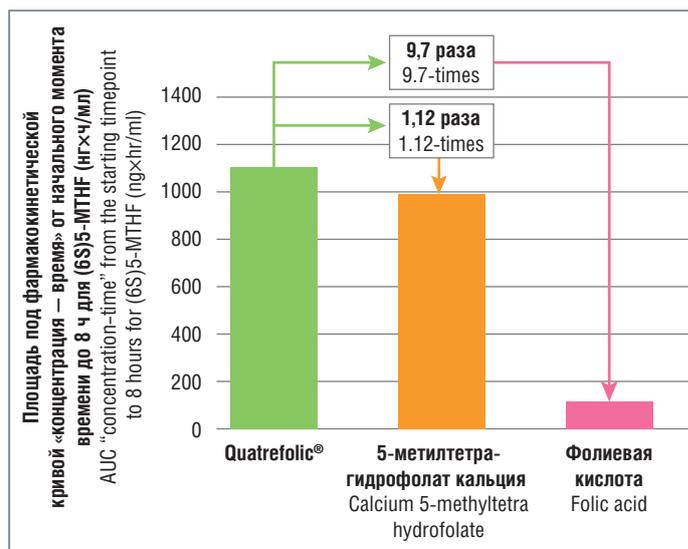


Рис. 4. Результаты оценки биодоступности Quatrefolic® в сравнении с фолиевой кислотой и (6S)-5-метилтетрагидрофолат кальциевой солью [54]

Fig. 4. Bioavailability assay results of Quatrefolic® versus folic acid and (6S)-5-methyltetrahydrofolate calcium salt [54]

(6S)-5-метилтетрагидрофолат глюкозамина в сравнении с высокой дозой фолиевой кислоты [57].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Италии, сравнивали две группы беременных женщин с риском преэклампсии. В первой группе пациентки получали 15 мг/сут 5-МТНФ, начиная с первого триместра до конца беременности, во второй — плацебо. Обе группы получали аспирин в низких дозах в соответствии с рекомендациями Associazione Italiana Preeclampsia. 5-МТНФ оказался эффективным в снижении частоты преэклампсии (21,7% против 39,7%, $p=0,019$) [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема биодоступности и переносимости препаратов железа и фолиевой кислоты остается актуальной на сегодняшний день. В России зарегистрирован новый инновационный продукт Вожея, который представляет собой уникальную комбинацию Quatrefolic® (активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты — (6S)-5-метилтетрагидрофолиевой кислоты глюкозаминовая соль) и Lipofer® (микронизированный микроинкапсулированный пирофосфат железа). Сочетание двух высокотехнологичных молекул является инновационной формой, решающей ряд фармакокинетических и фармакодинамических проблем в коррекции дефицита основных микронутриентов (железа и фолиевой кислоты) у женщин репродуктивного возраста. Вожея представляет интерес для широкого практического применения у женщин с высоким риском развития железо- и фолатдефицитных состояний — на прегравидарном этапе, во время беременности, в послеродовом периоде, а также у пациенток гинекологического профиля в качестве микронутриентной поддержки.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «СиЭС Си» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgements

The technical edition is supported by CSC.

Литература

1. World Health Organization (WHO) (2015) The Global Prevalence of Anemia in 2011. World Health Organization, Geneva. (Electronic resource.) URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/177094> (access date: 30.09.2021).
2. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:156–168. DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
4. Siddiqui M.Z., Goli S., Reja T. et al. Prevalence of Anemia and Its Determinants among Pregnant, Lactating, and Non-pregnant Nonlactating Women in India. *SAGE Open*. 2017;7:1–10. DOI: 10.1177/2158244017725555.
5. Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
6. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология*. 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
7. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Принципы современной терапии. *Медицинский совет*. 2015;(XX):58–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-XX-58-63.
8. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности. *Лечебное дело*. 2016;3:4–14.
9. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности, 2017. (Электронный ресурс.) URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255150/9789244549919-rus.pdf> (дата обращения: 24.09.2021).
10. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины. Версия 2.0. М.: StatusPraesens; 2020.
11. Lintas C. Linking genetics to epigenetics: The role of folate and folate-related pathways in neurodevelopmental disorders. *Clin Genet*. 2019;95(2):241–252. DOI: 10.1111/cge.13421.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустян А.Н. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(6):1–11 DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-1-11.
13. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Характеристика обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):32–37. DOI: 10.17116/profmed201821432.
14. Van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004.
15. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(4):28–36. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14004.
16. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
17. Лебедев В.В., Демихов В.Г., Дмитриев А.В. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трёхвалентного железа для лечения железодефицитной анемии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2016;15(4):5–12.
18. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981–1989. DOI: 10.1182/blood-2015-05-642223.
19. Muñoz M., Villar I., García-Erce J.A. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4617–4626. DOI: 10.3748/wjg.15.4617.
20. Coad J., Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011;14(6):625–634. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834be6fd.
21. Maladkar M., Sankar S., Yadav A. A Novel Approach for Iron Deficiency Anaemia with Liposomal Iron: Concept to Clinic. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2020;8:27–41. DOI: 10.4236/jbm.2020.89003.
22. Visciano B., Nazzaro P., Tarantino G. et al. Il ferro liposomiale: una nuova proposta per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale cronica. *G Ital Nefrol*. 2013;30(5):1–9.
23. Radhika M.S., Nair K.M., Kumar R.H. et al. Micronized Ferric Pyrophosphate Supplied through Extruded Rice Kernels Improves Body Iron Stores in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Midday Meal Feeding Trial in Indian School Children. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(5):1202–1210. DOI: 10.3945/ajcn.110.007179.
24. Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S. et al. Liposome: Classification, Preparation, and Applications. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8:102. DOI: 10.1186/1556-276X-8-102.
25. Iron Absorption after Oral Administration of Different Dosage Forms. (Electronic resource.) URL: <https://www.kingnature.ch/content/uploads/Estudio-CSIC-Lipofer-1999.pdf> (access date: 27.09.2021).
26. Blanco-Rojo R., Pérez-Granados A.M., Toxqui L. et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr*. 2011;105(11):1652–1659. DOI: 10.1017/S0007114510005490.
27. Pleșea-Condratovici A., Pleșea-Condratovici C., Rosoga N., Nedelcu N. Efficacy and tolerability of a novel food supplement (Turbofer®) containing microencapsulated iron in liposomal form, in female iron deficiency anemia. *Progr Nutr [Internet]*. 2015;17(3):214–219.
28. Giordano G., Mondello P., Tambaro R. et al. Intravenous Iron Support vs Oral Liposomal Iron Support in Patients with Refractory Anemia Treated with Epo Alpha. *Monocentric Prospective Study*. *Leukemia Research*. 2011;35:S137. DOI: 10.1016/S0145-2126(11)70343-5.
29. Liposomal Iron Has an Anti-Inflammatory Effect and Is Better Than Iron Sulfate in Correction of Anemia of Chronic Inflammatory Disease of Young Women. (Electronic resource.) URL: https://www.artoi.it/wp-content/uploads/2013/11/Abstract_Giordano_Giulio2.pdf (access date: 29.09.2021).
30. Barni S., Fausto P., Coinu A. et al. Up-front Sucrosomial® iron supplementation in patients with preexisting GI anemia before planned chemotherapy: a prospective observational study. *Exp Rev Hematol*. 2016;9:1–42.
31. Pisani A., Riccio E., Sabbatini M. et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):645–652. DOI: 10.1093/ndt/gfu357.
32. Yuan L., Geng L., Ge L. et al. Effect of Iron Liposomes on Anemia of Inflammation. *Int J Pharm*. 2013;454:82–89. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.06.078.
33. Parisi F., Berti C., Mandò C. et al. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(15):1787–1792. DOI: 10.1080/14767058.2016.1224841.
34. Biniwale P., Pal B., Sundari T. et al. Liposomal Iron for Iron Deficiency Anemia in Women of Reproductive Age: Review of Current Evidence. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;8:993–1005. DOI: 10.4236/ojog.2018.811100.
35. Карева Е.Н., Зорина Л.А., Судницына М.В. Тетрагидрофолат: роль в прегравидарной подготовке и ведении беременности. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2019;7(2):59–63. DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12007.
36. Quatrefolic® è un marchio Gnosis — documentazione e testi tratti da Gnosis Spa — Italia. (Electronic resource.) URL: www.quatrefolic.com. (access date: 29.09.2021).
37. Галина Т.В., Добрецова Т.А. Беременная XXI века: трудно как никогда. Почему необходимо заботиться об оптимальном фолатном статусе беременной? Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: StatusPraesens; 2015.

38. Bailey L.B., Gregory J.F. Folate metabolism and requirements. *J Nutr.* 1999;129(4):779–782. DOI: 10.1093/jn/129.4.779.
39. Castaño E., Piñuñuri R., Hirsch S., Ronco A.M. Folatos y Embarazo, conceptos actuales: ¿Es necesaria una suplementación con Acido Fólico? [Folate and Pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation?] *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(2):199–206 (in Spanish). DOI: 10.4067/S0370-41062017000200001.
40. Jamil K. Clinical Implications of MTHFR Gene Polymorphism in Various Diseases. *Biol Med.* 2014;6:e107. DOI: 10.4172/0974-8369.S3-e101.
41. Ulrich C.M., Potter J.D. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):189–193. DOI: 10.1158/1055-9965.
42. Pieroth R., Paver S., Day S., Lammersfeld C. Folate and Its Impact on Cancer Risk. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(3):70–84. DOI: 10.1007/s13668-018-0237-y.
43. Zheng Y., Lin T.Y., Lee G. et al. Mitochondrial One-Carbon Pathway Supports Cytosolic Folate Integrity in Cancer Cells. *Cell.* 2018;175(6):1546–1560.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.041.
44. Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):517–533. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.517.
45. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:312–319. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012.
46. Patanwala I., King M.J., Barrett D.A. et al. Folic acid handling by the human gut: implications for food fortification and supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(2):593–599. DOI: 10.3945/ajcn.113.080507.
47. Dolin C.D., Deierlein A.L., Evans M.I. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 Milligrams Is Too Much. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(3):161–165. DOI: 10.1159/000491786.
48. Фолиеводефицитная анемия. Клинические рекомендации Минздрава России. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/540_2 (дата обращения: 30.09.2021).
49. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inher Metab Dis.* 2019;42(4):673–685. DOI: 10.1002/jimd.12009.
50. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C. et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(2):183–189. DOI: 10.1001/jama.2016.19438.
51. U.S. Patent No. 7,947,662 — Patents Pending PCT/EP2008/052037 and Patents Pending PCT/EP2008/052034.
52. Obeid R., Kasoha M., Kirsch S.H. et al. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1416–1422. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29361.
53. Pentieva K., McNulty H., Reichert R. et al. The short-term bioavailabilities of [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid are equivalent in men. *J Nutr.* 2004;134(3):580–585. DOI: 10.1093/jn/134.3.580.
54. Miraglia N., Agostinetti M., Bianchi D., Valoti E. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. *Minerva Ginecol.* 2016;68(2):99–105.
55. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämwig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):156–161. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.156.
56. Servy E.J., Jacquesson-Fournols L., Cohen M., Menezo Y.J.R. MTHFR isoform carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(8):1431–1435. DOI: 10.1007/s10815-018-1225-2.
57. Mazza A., Cicero A.F., Ramazzina E. et al. Nutraceutical approaches to homocysteine lowering in hypertensive subjects at low cardiovascular risk: a multicenter, randomized clinical trial. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30(3):921–927.
58. Saccone G., Sarno L., Roman A. et al. 5-Methyl-tetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(6):916–920. DOI: 10.3109/14767058.2015.1023189.
- resource.) URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/177094> (access date: 30.09.2021).
2. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
3. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders and micronutrient sufficiency in screening women of reproductive age. *Obstetrics and gynecology.* 2019;5:156–168 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
4. Siddiqui M.Z., Goli S., Reja T. et al. Prevalence of Anemia and Its Determinants among Pregnant, Lactating, and Non-pregnant Nonlactating Women in India. *SAGE Open.* 2017;7:1–10. DOI: 10.1177/2158244017725555.
5. Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients.* 2020;12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
6. Sakhin V. T., Madzhanova E.R., Kryukov E. V. et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology* 2018;13(1):45–53. (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
7. Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anaemia in pregnant women. Principles of therapy today. *Medical Council.* 2015;(XX):58–63 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-XX-58-63.
8. Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia: prevention and treatment during pregnancy. *Lechebnoye delo.* 2016;3:4–14 (in Russ.).
9. World Health Organization. WHO recommendations on the provision of antenatal care for a positive pregnancy experience, 2017. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255150/9789244549919-rus.pdf> (access date: 24.09.2021) (in Russ.).
10. Pregavid preparation. Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists. Version 2.0. M.: Status Praesens; 2020 (in Russ.).
11. Lintas C. Linking genetics to epigenetics: The role of folate and folate-related pathways in neurodevelopmental disorders. *Clin Genet.* 2019;95(2):241–252. DOI: 10.1111/cge.13421.
12. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapilskaya N.I., Galustyan A.N. Systemic biological analysis of the synergistic effects of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. *Obstetrics and gynecology.* 2019;18(6):1–11 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-1-11.
13. Kodentsova V.M., Beketova N.A., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Characteristics of the provision with vitamins of the adult population of the Russian Federation. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2018;21(4):32–37 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed201821432.
14. Van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol.* 2018;80:73–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004.
15. Resolution of the council of experts on iron deficiency anemia in women. *Obstetrics And Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(4):28–36 (in Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14004.
16. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
17. Lebedev V.V., Demikhov V.G., Dmitriev A.V. et al. Comparative efficacy and safety of the use of ferrous and ferric iron preparations for the treatment of iron deficiency anemia. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2016;15(4):5–12 (in Russ.).
18. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981–1989. DOI: 10.1182/blood-2015-05-642223.
19. Muñoz M., Villar I., García-Erce J.A. An update on iron physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4617–4626. DOI: 10.3748/wjg.15.4617.
20. Coad J., Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):625–634. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834be6fd.
21. Maladkar M., Sankar S., Yadav A. A Novel Approach for Iron Deficiency Anaemia with Liposomal Iron: Concept to Clinic. *Journal of Biosciences and Medicines.* 2020;8:27–41. DOI: 10.4236/jbm.2020.89003.

References

1. World Health Organization (WHO) (2015) The Global Prevalence of Anemia in 2011. World Health Organization, Geneva. (Electronic

22. Visciano B., Nazzaro P., Tarantino G. et al. Il ferro liposomiale: una nuova proposta per il trattamento dell'anemia nell'insufficienza renale cronica. *G Ital Nefrol.* 2013;30(5):1-9.
23. Radhika M.S., Nair K.M., Kumar R.H. et al. Micronized Ferric Pyrophosphate Supplied through Extruded Rice Kernels Improves Body Iron Stores in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Midday Meal Feeding Trial in Indian School Children. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1202-1210. DOI: 10.3945/ajcn.110.007179.
24. Akbarzadeh A., Rezaei-Sadabady R., Davaran S. et al. Liposome: Classification, Preparation, and Applications. *Nanoscale Res Lett.* 2013;8:102. DOI: 10.1186/1556-276X-8-102.
25. Iron Absorption after Oral Administration of Different Dosage Forms. (Electronic resource.) URL: <https://www.kingnature.ch/content/uploads/Estudio-CSIC-Lipofer-1999.pdf> (access date: 27.09.2021).
26. Blanco-Rojo R., Pérez-Granados A.M., Toxqui L. et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr.* 2011;105(11):1652-1659. DOI: 10.1017/S0007114510005490.
27. Pleșea-Condratovici A., Pleșea-Condratovici C., Rosoga N., Nedelcu N. Efficacy and tolerability of a novel food supplement (Turbofer®) containing microencapsulated iron in liposomal form, in female iron deficiency anaemia. *Progr Nutr [Internet].* 2015;17(3):214-219.
28. Giordano G., Mondello P., Tambaro R. et al. Intravenous Iron Support vs Oral Liposomal Iron Support in Patients with Refractory Anemia Treated with Epo Alpha. Monocentric Prospective Study. *Leukemia Research.* 2011;35:S137. DOI: 10.1016/S0145-2126(11)70343-5.
29. Liposomal Iron Has an Anti-Inflammatory Effect and Is Better Than Iron Sulfate in Correction of Anemia of Chronic Inflammatory Disease of Young Women. (Electronic resource.) URL: https://www.artoi.it/wp-content/uploads/2013/11/Abstract_Giordano_Giulio2.pdf (access date: 29.09.2021).
30. Barni S., Fausto P., Coinu A. et al. Up-front Sucrosomial® iron supplementation in patients with preexisting GI anemia before planned chemotherapy: a prospective observational study. *Exp Rev Hematol.* 2016;9:1-42.
31. Pisani A., Riccio E., Sabbatini M. et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anemia in CKD patients: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(4):645-652. DOI: 10.1093/ndt/gfu357.
32. Yuan L., Geng L., Ge L. et al. Effect of Iron Liposomes on Anemia of Inflammation. *Int J Pharm.* 2013;454:82-89. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.06.078.
33. Parisi F., Berti C., Mandò C. et al. Effects of different regimens of iron prophylaxis on maternal iron status and pregnancy outcome: a randomized control trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(15):1787-1792. DOI: 10.1080/14767058.2016.1224841.
34. Biniwale P., Pal B., Sundari T. et al. Liposomal Iron for Iron Deficiency Anemia in Women of Reproductive Age: Review of Current Evidence. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018;8:993-1005. DOI: 10.4236/ojog.2018.811100.
35. Kareva E.N., Zorina L.A., Sudnitsyna M.V. Tetrahydrofolate: role in periconceptional supplementation and prenatal care. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2019;7(2):59-63 (in Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2019-12007.
36. Quatrefolic® è un marchio Gnosis — documentazione e testi tratti da Gnosis Spa — Italia. (Electronic resource.) URL: www.quatrefolic.com. (access date: 29.09.2021).
37. Galina T.V., Dobretsova T.A. Pregnant woman of the 21st century: it is more difficult than ever. Why is it necessary to take care of the optimal folate status of a pregnant woman? Newsletter. Ed. V.E. Radzinsky. M.: Status Praesens; 2015 (in Russ.).
38. Bailey L.B., Gregory J.F. Folate metabolism and requirements. *J Nutr.* 1999;129(4):779-782. DOI: 10.1093/jn/129.4.779.
39. Castaño E., Piñuñeri R., Hirsch S., Ronco A.M. Folatos y Embarazo, conceptos actuales: ¿Es necesaria una suplementación con Acido Fólico? [Folate and Pregnancy, current concepts: It is required folic acid supplementation?] *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(2):199-206 (in Spanish). DOI: 10.4067/S0370-41062017000200001.
40. Jamil K. Clinical Implications of MTHFR Gene Polymorphism in Various Diseases. *Biol Med.* 2014; 6: e107. DOI: 10.4172/0974-8369.S3-e101.
41. Ulrich C.M., Potter J.D. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):189-193. DOI: 10.1158/1055-9965.
42. Pieroth R., Paver S., Day S., Lammersfeld C. Folate and Its Impact on Cancer Risk. *Curr Nutr Rep.* 2018;7(3):70-84. DOI: 10.1007/s13668-018-0237-y.
43. Zheng Y., Lin T.Y., Lee G. et al. Mitochondrial One-Carbon Pathway Supports Cytosolic Folate Integrity in Cancer Cells. *Cell.* 2018;175(6):1546-1560.e17. DOI: 10.1016/j.cell.2018.09.041.
44. Smith A.D., Kim Y.I., Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):517-533. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.517.
45. Ferrazzi E., Tiso G., Di Martino D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:312-319. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.012.
46. Patanwala I., King M.J., Barrett D.A. et al. Folic acid handling by the human gut: implications for food fortification and supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(2):593-599. DOI: 10.3945/ajcn.113.080507.
47. Dolin C.D., Deierlein A.L., Evans M.I. Folic Acid Supplementation to Prevent Recurrent Neural Tube Defects: 4 Milligrams Is Too Much. *Fetal Diagn Ther.* 2018;44(3):161-165. DOI: 10.1159/000491786.
48. Folate deficiency anemia. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/540_2 (access date: 30.09.2021) (in Russ.).
49. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(4):673-685. DOI: 10.1002/jimd.12009.
50. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C. et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017;317(2):183-189. DOI: 10.1001/jama.2016.19438.
51. U.S. Patent No. 7,947,662 — Patents Pending PCT/EP2008/052037 and Patents Pending PCT/EP2008/052034.
52. Obeid R., Kasoha M., Kirsch S.H. et al. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1416-1422. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29361.
53. Pentieva K., McNulty H., Reichert R. et al. The short-term bioavailabilities of [6S]-5-methyltetrahydrofolate and folic acid are equivalent in men. *J Nutr.* 2004;134(3):580-585. DOI: 10.1093/jn/134.3.580.
54. Miraglia N., Agostinetti M., Bianchi D., Valoti E. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. *Minerva Ginecol.* 2016;68(2):99-105.
55. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):156-161. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.156.
56. Servy E.J., Jacquesson-Fournols L., Cohen M., Menezes Y.J.R. MTHFR isoform carriers. 5-MTHF (5-methyl tetrahydrofolate) vs folic acid: a key to pregnancy outcome: a case series. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(8):1431-1435. DOI: 10.1007/s10815-018-1225-2.
57. Mazza A., Cicero A.F., Ramazzina E. et al. Nutraceutical approaches to homocysteine lowering in hypertensive subjects at low cardiovascular risk: a multicenter, randomized clinical trial. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30(3):921-927.
58. Saccone G., Sarno L., Roman A. et al. 5-Methyl-tetrahydrofolate in prevention of recurrent preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(6):916-920. DOI: 10.3109/14767058.2015.1023189.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кононова Ирина Николаевна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.

Карева Елена Николаевна — д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;

профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

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

Контактная информация: Кононова Ирина Николаевна, e-mail: irkonmed@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.10.2021.

Поступила после рецензирования 28.10.2021.

Принята в печать 24.11.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina N. Kononova — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str.,

Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.

Elena N. Kareva — Dr. Sc. (Med.), Professor of the P.V. Sergeev Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

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

Contact information: Irina N. Kononova, e-mail: irkonmed@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 05.10.2021.

Revised 28.10.2021.

Accepted 24.11.2021.

Вожея®
vojea®

для профилактики анемии беременных^{1,2} и правильного развития плода^{1,3}

Оригинальный дуэт высокотехнологичных продуктов



Микронизированное микроинкапсулированное железо^{1,4-6}

Инновационная формула 4-го поколения фолиевой кислоты¹

б Улучшенная биодоступность железа и фолиевой кислоты за счет инновационных технологий^{4,7}

НЯ Минимальный риск побочных явлений⁴⁻⁶

1. Инструкция по применению биологически активной добавки к пище «Вожея». 2. Всемирная организация здравоохранения. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности, 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255150/9789244549919-rus.pdf>. 3. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? J Perinat Med. 2013; 41(5):469-83. 4. Malabkar M, Sankar S, Yadav A. A Novel approach for iron deficiency anaemia with liposomal iron: Concept to Clinic. Journal of Biosciences and Medicines. 2020; 8:27-41. 5. J.A. Meiners. 7-Fluid bed microencapsulation and other coating methods for food ingredient and nutraceutical bioactive compounds, Editor(s): Nisim Garti, D. Julian McClements, In Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, Encapsulation Technologies and Delivery Systems for Food Ingredients and Nutraceuticals, Woodhead Publishing, 2012:151-176. 6. Pheja-Condratovic, A., Pheja-Condratovic, C., Rosoga, N. and study in rats. Minerva Ginecol. 2016; 68(2):99-105.

Формула-изготовитель: BMG Pharma S.p.A. Viale Bestelli 1, 20124 Milano, Италия. Адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: SOCHIM International S.p.a. Via Ghisola 86, 20007 Cornaredo (MI), Италия.

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей/импортер: ООО «Си Эс Си ПИД», 115230 г. Москва, Варшавское шоссе, дом 47, корпус 4, этаж 14

Lipofe® — торговая марка Lipotec S.A. Quatrefolic® — зарегистрированная торговая марка Genesis S.p.A.



DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34

Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска

П.А. Кузнецов^{1,2}, Л.С. Джохадзе^{1,2}, В.В. Шамугия³, О.М. Кравцова¹, Ю.Э. Доброхотова¹¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²Филиал ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» — «Перинатальный центр», Москва, Россия³Филиал ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье проанализированы данные современной литературы относительно применения ацетилсалициловой кислоты в качестве средства профилактики преэклампсии и ее осложнений, методов определения групп риска, в которых целесообразно проведение данной профилактики. Также обобщена информация об истории появления и внедрения ацетилсалициловой кислоты в медицинскую практику, в частности в акушерство, возможных механизмах ее действия в качестве основного препарата для профилактики преэклампсии. Представлены данные последних обзоров и рекомендаций, демонстрирующие оптимальную дозу ацетилсалициловой кислоты, срок, длительность и режим ее применения во время беременности в России и в мире. Кроме того, кратко освещены методы, которые изучались в качестве профилактики преэклампсии. Показано, что анамнестическое выявление групп риска развития ранней преэклампсии не всегда достаточно. Перспективным методом диагностики, который сейчас активно применяется и в России, является расширенный комбинированный скрининг I триместра беременности. Успех в выявлении групп высокого риска и оптимальная профилактика преэклампсии могут значительно повлиять на здоровье населения, снизив не только материнскую и перинатальную заболеваемость, но и отдаленный риск сердечно-сосудистых заболеваний как у матери, так и у плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преэклампсия, ацетилсалициловая кислота, скрининг, нарушение плацентации, трофобласт, задержка роста плода, профилактика преэклампсии, пульсационный индекс маточных артерий, материнский сывороточный ассоциированный с беременностью белок А (РАРР-А), плацентарный фактор роста (PIGF).

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузнецов П.А., Джохадзе Л.С., Шамугия В.В. и др. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ее осложнений. Современные представления о группах риска. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):28–34. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34.

Acetylsalicylic acid to prevent preeclampsia and its complications. State-of-the-art of risk groups

P.A. Kuznetsov^{1,2}, L.S. Dzhokhadze^{1,2}, V.V. Shamugiya³, O.M. Kravtsova¹, Yu.E. Dobrokhotova¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Branch of the City Clinical Hospital No. 24 — Perinatal Center, Moscow, Russian Federation³Branch of the V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper reviews current published data on the use of acetylsalicylic acid (ASA) for preventing preeclampsia and its complications and techniques to determine risk groups for implementing this preventive treatment. In addition, the authors summarize data on the history of ASA advent and introduction into medical practice (particularly obstetrics) and presumed mechanisms of its action as first-line therapy to prevent preeclampsia. Recent review papers and guidelines addressing optimal ASA dose, treatment duration, and dosing during pregnancy in Russia and worldwide are discussed. Methods that have been studied as preventive ones for preeclampsia are briefly discussed. It was demonstrated that anamnestic determination of risk groups of early preeclampsia is not always enough. Expanded combined first-trimester screening is a perspective diagnostic tool. Success in determining high-risk groups and optimal prevention of preeclampsia may significantly affect population health by reducing maternal and perinatal mortality and long-term risk of cardiovascular events both in the mother and child.

KEYWORDS: preeclampsia, acetylsalicylic acid, screening, placental disorders, trophoblast, fetal growth restriction, prevention of preeclampsia, uterine artery pulsatility index, pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), placental growth factor (PIGF).

FOR CITATION: Kuznetsov P.A., Dzhokhadze L.S., Shamugiya V.V. et al. Acetylsalicylic acid to prevent preeclampsia and its complications. State-of-the-art of risk groups. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):28–34 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-28-34.

ВВЕДЕНИЕ

Львиная доля публикаций в акушерских журналах описывает исследования патогенеза, терапии и исходов преэклампсии. Дело в том, что ясности в тонких механизмах не прибавляется, эффективным лечением остается только родоразрешение, а методы профилактики определе-

ны эмпирически и на что конкретно они влияют, не очень понятно. В настоящей работе мы постараемся описать то, в чем ученые уже практически уверены.

Ежегодно во всем мире около 500 000 женщин погибают от осложнений беременности и родов, 10–15% таких случаев связаны с гипертензивными нарушениями во время беремен-

ности, главным образом, с преэклампсией и эклампсией [1]. Кроме того, преэклампсия сопровождается повышением отдаленного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний как у матери, так и у плода [2]. Любой, даже минимальный, успех в профилактике преэклампсии может значительно повлиять на здоровье населения.

В идеальных условиях врач, назначая лекарственный препарат в качестве средства профилактики того или иного заболевания, должен в полной мере владеть информацией об этиологии и патогенезе конкретной нозологии, а также механизме действия лекарственного средства. Однако в большинстве случаев полной картины у ученых нет, а в случае с преэклампсией картина очень приблизительная.

Ранняя и поздняя преэклампсия

На сегодняшний день в практической деятельности и научных работах активно используются понятия ранней (плацентарной) и поздней (материнской) преэклампсии. Есть мнение, что это совершенно разные нозологии, требующие собственного клинического подхода [3]. Наиболее типичной и изучаемой в медицинском сообществе, а также наиболее тяжелой является ранняя преэклампсия. Она манифестирует до 34-й недели беременности и ассоциируется с непосредственным повреждением плаценты. Большинство существующих теорий развития преэклампсии относятся именно к данной форме. Ее развитие связывают с дезадаптацией иммунной системы, нарушением плацентации, что приводит к ранней активации симпатoadреналовой системы, повышению уровня маркеров эндотелиальной дисфункции, недостаточной инвазии трофобласта и нарушению трансформации мышечного слоя спиральных артерий матки [3]. Гистологические исследования показывают, что эндovasкулярная трофобластическая инвазия происходит примерно с 8–10-й до 22-й недели гестации. Некоторые авторы считают плацентацию «двухволновым» процессом. Начальная децидуальная фаза завершается уже к 10-й неделе, а поздняя миометральная фаза начинается только примерно на 14–15-й неделе [4]. Другие же авторы полагают, что данный процесс непрерывен [4]. При ранней преэклампсии течение беременности осложняется тяжелой артериальной гипертензией и протеинурией, задержкой роста плода, завершается индуцированными преждевременными родами, а также характеризуется малым размером плаценты на момент родов с характерными гистопатологическими изменениями.

Что касается поздней преэклампсии, то она обычно связана с экстрагенитальной патологией у матери (метаболическим синдромом, хронической артериальной гипертензией, заболеванием почек) и, как правило, редко сопровождается задержкой роста плода (ЗРП). Масса и площадь поверхности плаценты при развитии поздней преэклампсии соответствуют сроку гестации, а изменений в маточных артериях при доплерометрии обычно не наблюдается [3]. Принимая во внимание различия в этиологии, патогенезе и проявлении данных состояний, ранняя и поздняя преэклампсия требуют разного подхода к диагностике и профилактике.

Акушеров-гинекологов в первую очередь интересует, конечно, ранняя преэклампсия, так как течение ее несравнимо тяжелее и именно для нее характерен высокий уровень материнской и перинатальной смертности [3]. В связи с этим поиски препаратов и методов профилактики преэклампсии были и остаются актуальными.

История открытия ацетилсалициловой кислоты (АСК) и ее применения в акушерстве

История фармакологии полна примерами поиска ниши для разработанного уже препарата. Препараты досконально изучают на протяжении многих десятилетий, открывая у них все новые и новые возможности. Либо, наоборот, выводят из обихода в связи с обнаруженными побочными эффектами или просто отсутствием достаточного эффекта. Активное изучение механизмов действия препаратов расширяет их фармакологические возможности.

Интересно, что многие препараты обретают новые сферы применения через несколько десятилетий после их разработки. Иногда препараты разрабатываются для лечения одного состояния, а в итоге оказываются эффективными совсем в другой области. Так, в 1951 г. в Нью-Йорке были начаты клинические испытания двух новых противотуберкулезных препаратов. Сначала этим испытаниям были подвергнуты только больные с плохим прогнозом, однако и у них препараты доказали высокую эффективность. Принимавшие их пациенты на глазах становились энергичнее, вставали с постели, в газетах публиковали фотографии танцующих больных. Однако очень скоро стало ясно, что смертность от туберкулеза при этом не снижалась [5]. Так началась эпоха антидепрессантов.

Похожая история случилась и с аспирином. Аспирин — обиходное название АСК, а также торговое название препарата компании Bayer с 6 марта 1899 г. Составляющую "А" взяли от слова «ацетил», "spir" — от латинского названия травы лабазник (spicea), богатой салицином, "in" — типичное окончание для слова, обозначающего лекарственный препарат [6].

Врачебная практика применения АСК берет свое начало со времен античности. Тогда Гален и Гиппократ использовали салицилсодержащие растения (например, кору ивы, жасмин, клевер) для облегчения боли. Галеном были описаны их жаропонижающий и противовоспалительный эффекты. Далее, уже в XIX в., Анри Леру выделил из коры ивы вещество, которое позднее будет называться салицином, салициловую кислоту из него смог выделить в Сорбонне Рафаэль Пириа. В сожалеению, побочный эффект в виде разрушающего воздействия салициловой кислоты на слизистую желудка не мог способствовать ее широкому распространению в качестве лечебного препарата. Эту проблему в 1853 г. решил Чарльз Фредерик Герхардт, нейтрализовав салициловую кислоту натрием и ацетилхлоридом и синтезировав АСК. А в 1899 г. данный препарат был повторно открыт немецким химиком Феликсом Хоффманом, работавшим в немецкой компании Bayer [6–8].

В 1971 г. Джон Вейн обнаружил, что АСК ингибирует образование простагландинов и тромбосана А2. И поскольку последний вызывает агрегацию тромбоцитов, Джон Вейн решил использовать низкие дозы АСК для уменьшения риска тромбоза сосудов. Кроме того, исследования Вейна показали, что обезболивающий и жаропонижающий эффекты АСК связаны с ингибированием простагландинов. За эти работы в 1982 г. Джон Вейн получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине [7].

В настоящее время АСК — один из наиболее распространенных, эффективных и недорогих антиагрегационных препаратов, используемых для профилактики сердечно-сосудистых осложнений [7]. Чтобы понять логику применения данного препарата для профилактики преэклампсии, надо подробнее остановиться на механизме действия АСК и вероятном патогенезе развития ранней преэклампсии.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АСК

Ацетилсалициловая кислота ингибирует циклооксигеназу с последующим нарушением образования тромбосана и простаглицлина. Простаглицлин синтезируется эндотелием сосудов, он способствует вазодилатации и нарушает агрегацию тромбоцитов. Тромбосан же синтезируется в тромбоцитах, и его функции противоположны функциям простаглицлина. При этом циклооксигеназа тромбоцитов более чувствительна к действию АСК. Следовательно, синтез тромбосана подавляется в большей степени, чем синтез простаглицлина. Заново циклооксигеназу тромбоциты не синтезируют. Она восполняется в процессе образования новых тромбоцитов. Циклооксигеназа же эндотелия сосудов восстанавливает свою активность уже через несколько часов. Таким образом, при использовании АСК преобладают вазодилатирующий и антиагрегантный эффекты [9].

Как было указано выше, ранняя преэклампсия наиболее вероятно ассоциирована с нарушением процесса плацентации. В норме при формировании плаценты спиральные артерии ремоделируются, теряют мышечную стенку, резистентность кровотока в маточных артериях значительно снижается. Отсутствие полноценной трансформации спиральных артерий приводит к тому, что кровоток в маточных артериях остается высокорезистентным, почти как вне беременности. Высокая резистентность кровотока является одним из наиболее значимых прогностических факторов в отношении развития ранней преэклампсии. Механизм действия АСК при преэклампсии остается не до конца изученным. Вероятно, она как раз и улучшает процесс плацентации: влияет на инвазию трофобласта, способствует трансформации спиральных артерий матки и улучшает в них кровоток за счет вазодилатирующего и антиагрегантного эффектов [10]. В исследованиях *in vitro* было оценено влияние низких доз АСК на линии клеток трофобласта: продемонстрировано повышение продукции плацентарного фактора роста (PIGF), снижение апоптоза и улучшение цитокинового профиля [11].

ПРИМЕНЕНИЕ АСК У БЕРЕМЕННЫХ

Еще в 1979 г. А. J. Crandon и D. M. Isherwood провели исследование, согласно которому у пациенток, регулярно принимающих АСК во время беременности, преэклампсия развивалась реже, чем у женщин, не получавших данную терапию [12]. Авторы выделили 2 группы беременных: 98 женщин не получали никаких препаратов, а 48 принимали АСК или соединения, содержащие АСК, более одного раза каждые 2 нед. в течение всей беременности. В итоге у 18 (12,3%) пациенток развилась преэклампсия: у 16 (16%) не получавших АСК во время гестации и у 2 (4%) регулярно принимавших АСК на протяжении всей беременности [12].

В последующие десятилетия более чем в 30 исследованиях было доказано преимущество ежедневного использования низких доз АСК во время беременности для профилактики развития преэклампсии. При этом профиль безопасности характеризовался как высокий, а вероятность осложнений со стороны матери и/или плода была низкой. Кроме того, был сделан вывод о дозозависимом действии АСК. Так, один метаанализ продемонстрировал отсутствие существенного влияния приема 60 мг АСК на развитие ЗРП и преэклампсии, в том числе тяжелой [13]. Более того, ряд предыдущих исследований также показал

неэффективность дозы АСК менее 100 мг/сут для снижения риска развития преэклампсии у значительной доли женщин [14].

В Кохрейновском обзоре 2007 г. сообщалось о значительном снижении риска развития преэклампсии в результате приема АСК в дозе >75 мг/сут (17 исследований, $n=3061$; относительный риск (ОР) 0,64, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,51–0,80) или комбинации АСК в дозе >75 мг/сут и дипиридамола (5 исследований, $n=506$; ОР 0,30, 95% ДИ 0,15–0,60) в сравнении с АСК в дозе 75 мг/сут и менее (21 исследование, $n=26\,984$; ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,95) [15]. В Кохрейновском обзоре 2019 г. дополнительно сообщалось, что прием низких доз АСК снижает развитие преэклампсии на 18% (60 исследований, $n=36\,716$; ОР 0,82, 95% ДИ 0,77–0,88), причем интересно, что 61 женщине должна проводиться профилактика АСК, чтобы одна из них избежала преэклампсии (95% ДИ 45–92). Также в обзоре отмечалось снижение риска преждевременных родов на 9% (47 исследований, $n=35\,212$; ОР 0,91, 95% ДИ 0,87–0,95), перинатальной смертности на 14% (52 исследования, $n=35\,391$; ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95), незначительное снижение рождения детей с ЗРП (50 исследований, $n=35\,761$; ОР 0,84, 95% ДИ 0,76–0,92) и беременностей с тяжелыми неблагоприятными исходами (13 исследований, $n=17\,382$; ОР 0,90, 95% ДИ 0,85–0,96), повышение риска послеродовых кровотечений объемом более 500 мл (19 исследований, $n=23\,769$; ОР 1,06, 95% ДИ 1,00–1,12) [10]. Еще один метаанализ (13 исследований, $n=13\,234$) показал эффективность АСК в профилактике ЗРП в дозе 100–150 мг/сут против 50–80 мг/сут [16].

Кроме оптимальной дозы АСК, активно обсуждался и срок беременности, на котором следует начинать профилактику. В крупном метаанализе показано, что при старте терапии АСК до 16-й недели гестации у беременных из группы высокого риска значительно снижается вероятность преэклампсии (ОР 0,47, 95% ДИ 0,34–0,65), ЗРП (ОР 0,44, 95% ДИ 0,30–0,65) и перинатальной смертности (ОР 0,86, 95% ДИ 0,76–0,98) [17], в то время как более позднее назначение низких доз АСК не имело существенного преимущества (преэклампсия: ОР 0,81, 95% ДИ 0,63–1,03; ЗРП: ОР 0,98, 95% ДИ 0,87–1,10) [18].

В 2017 г. завершилось многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование ASPRE. Были отобраны 1776 беременных с одноплодной беременностью и высоким риском развития преэклампсии по результатам скрининга, согласившихся принять участие в исследовании. Они получали АСК в дозировке 150 мг или плацебо, начиная с 11–14-й и заканчивая 36-й неделей беременности. В результате преэклампсия развилась у 13 (1,6%) пациенток, принимавших АСК, и у 35 (4,3%) беременных из группы плацебо (ОР 0,38, 95% ДИ 0,20–0,74; $p=0,004$) [19]. Доза АСК 150 мг/сут была выбрана на основании предыдущих исследований, демонстрирующих дозозависимый эффект профилактики данным препаратом [13]. Рекомендация приема АСК в ночное время основана на данных рандомизированного исследования эффективности ее использования в это время суток для существенного снижения риска преэклампсии, ЗРП и преждевременных родов [20]. Физиологическое обоснование предпочтительного приема низких доз АСК перед сном связано с дифференциальным циркадным эффектом, продемонстрированным при использовании 100 мг препарата [21].

СУЩЕСТВУЮТ ЛИ ДРУГИЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПРЕЭКЛАМПСИИ?

Помимо АСК помочь в снижении риска преэклампсии могут препараты кальция. Обратная зависимость между потреблением кальция и гипертензивными нарушениями во время беременности была описана еще в 1980 г. [22]. Низкое потребление кальция может вызвать повышение артериального давления за счет высвобождения паратиреоидного гормона или ренина, тем самым увеличивая уровень внутриклеточного кальция в гладкой мускулатуре сосудов и приводя к их сужению.

Возможные механизмы действия кальция:

- ♦ ограничение высвобождения паразитовидного гормона, а следовательно, снижение внутриклеточного кальция с последующим уменьшением сократительной способности гладкой мускулатуры;
- ♦ снижение сократительной активности гладкой мускулатуры матки по аналогичному механизму, что предотвращает преждевременные роды;
- ♦ косвенное влияние на гладкую мускулатуру за счет повышения уровня магния [22].

Использование добавок кальция для предотвращения развития преэклампсии относительно дешево и доступно. Одно рандомизированное контролируемое исследование [23] и два систематических обзора [22, 24] продемонстрировали преимущество добавок кальция в группах с высоким риском развития преэклампсии или низким потреблением кальция. Согласно этим трем исследованиям снижение риска развития преэклампсии, материнской смертности и других серьезных осложнений зависело от использования добавок кальция во время беременности, особенно среди женщин с низким потреблением кальция с пищей (7 исследований, $n=10\,154$; ОР 0,36, 95% ДИ 0,18–0,70).

Однако по мере внедрения АСК в акушерскую практику в течение многих десятилетий рассматривались и другие методы профилактики, включая лекарственные препараты, модификацию образа жизни беременных, изменение диеты с включением пищевых добавок и ограниченным потреблением соли. Но ни один из данных методов не доказал свою эффективность.

Не было получено существенных различий в исходах беременности у пациенток с преэклампсией, соблюдавших постельный режим, в сравнении с теми, кто придерживался умеренного отдыха во время госпитализации (ОР 1,50, 95% ДИ 0,98–2,30) [25].

Как известно, регулярные физические упражнения улучшают кровообращение и уменьшают риски развития артериальной гипертензии. В связи с этим в двух систематических обзорах была проанализирована эффективность физических упражнений во время беременности для профилактики преэклампсии. В исследованиях сравнивались группа беременных, выполняющих регулярные аэробные упражнения умеренной интенсивности, и группа пациенток с обычной физической активностью во время беременности. Авторы сделали вывод, что полученных данных недостаточно, чтобы прийти к определенному мнению [26]. L. Duley et al. [27] считают, что динамическое равновесие между отдыхом и физическими упражнениями зависит лишь от личных предпочтений и возможностей каждой женщины.

Антиоксиданты играют важную роль в поддержании целостности клеток при нормальной беременности. Они ин-

гибируют реакции перекисного окисления липидов и тем самым защищают ферменты, белки и клетки от разрушения пероксидами. Наиболее изученные антиоксиданты — витамины С и Е. Витамин С поглощает свободные радикалы в водной фазе, а растворимый в липидах витамин Е предотвращает образование перекисных липидов и таким образом защищает клеточные мембраны. В 2006 г. три исследования доказали, что прием препаратов, содержащих витамины С и Е, не снижает риск преэклампсии, антенатальной или неонатальной гибели (2,6% против 2,3%; ОР 1,10, 95% ДИ 0,78–1,57), риск преждевременных родов (19,5% против 18%; ОР 1,07, 95% ДИ 0,96–1,20) у женщин группы риска, но увеличивает частоту рождения детей с низкой массой тела [28–30]. L. Duley et al. в систематическом обзоре включили четыре рандомизированных контролируемых исследования, которые показали, что омега-3 жирные кислоты не оказывают никакого влияния на риск развития преэклампсии (ОР 0,86, 95% ДИ 0,59–1,27) [27]. Два Кохрейновских систематических обзора (2 исследования, $n=603$; ОР 1,11, 95% ДИ 0,46–2,66) [27] и одно исследование ($n=242$; ОР 0,97, 95% ДИ 0,49–1,94) [31] рассмотрели эффекты низкого потребления соли в целях профилактики преэклампсии и не выявили какого-либо преимуществ.

Что касается совместного применения низкомолекулярных гепаринов и АСК, G. Mello et al. [32] оценили положительное их влияние на женщин с антифосфолипидным синдромом и преэклампсией в анамнезе: относительный риск развития преэклампсии составил 0,26 ($p=0,02$), а относительный риск ЗРП — 0,14 ($p<0,001$).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА ПО ПРЕЭКЛАМПСИИ

В большинстве стран мира назначают низкие дозы АСК в качестве профилактики преэклампсии и ЗРП, основываясь на выявлении групп высокого риска. Так, согласно российским клиническим рекомендациям «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.) АСК в дозировке 75–162 мг назначается беременным, имеющим один из факторов высокого риска или более одного фактора умеренного риска. Среди факторов высокого риска: гипертензивные расстройства во время предыдущей беременности, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания, сахарный диабет 1 или 2 типа, хроническая артериальная гипертензия. К умеренным факторам риска относятся: первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, индекс массы тела $>35\text{ кг/м}^2$, семейный анамнез преэклампсии, многоплодная беременность [33]. Аналогичные критерии назначения низких доз АСК рекомендованы и Национальным институтом здравоохранения и клинического мастерства Великобритании [34]. Вместе с тем российские рекомендации «Нормальная беременность» (2020 г.) рекомендуют принимать 150 мг АСК лишь пациенткам с ранней и/или тяжелой преэклампсией в анамнезе [35]. В пересмотренных российских клинических рекомендациях по преэклампсии (2021 г.) есть ряд изменений относительно того, кому следует назначать АСК. Ее назначение показано только группе высокого риска, к которой относятся беременные с преэклампсией в анамнезе и те, у кого выявлен высокий риск преэклампсии по результатам скрининга I триместра, в дозировке 150 мг с 12-й по 36-ю

неделю беременности. Остальные же факторы относятся теперь к группе «другие факторы риска» (хроническая артериальная гипертензия, многоплодие, сахарный диабет, ожирение, антифосфолипидный синдром, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, поздний репродуктивный возраст, семейный анамнез преэклампсии, продолжительность половой жизни до беременности менее 6 мес., первая беременность, хронические заболевания почек, заболевания соединительной ткани, мутация фактора Лейдена). Следует ли проводить профилактику АСК при наличии этих факторов, не совсем понятно [36]. В 2011 г. ВОЗ рекомендовала начинать прием АСК в низких дозах (75 мг/сут) до 20 нед. беременности женщинам с высоким риском развития преэклампсии. Например, беременным с преэклампсией в анамнезе, сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, болезнями почек, аутоиммунными заболеваниями и многоплодной беременностью [37]. В 2013 г. Американская коллегия акушеров и гинекологов опубликовала отчет, рекомендуя ежедневный прием АСК с конца I триместра беременным с ранней преэклампсией и преждевременными родами до 34-й недели гестации в анамнезе, а также беременным с преэклампсией более чем при одной беременности [38]. Тем не менее эффективность скрининга, основанного только на определении факторов риска, остается недостаточной, так как выявляется лишь около 40% случаев ранней преэклампсии и 33% случаев поздней преэклампсии [34].

Приведенная выше информация указывает на то, что прогнозирование преэклампсии и ЗРП требует более широкого объема данных, включая не только анализ материнского анамнеза. Перспективным считается использование комбинированного расширенного скрининга I триместра, разработанного группой исследователей Fetal Medicine Foundation из Великобритании. Данный скрининг приобрел широкое распространение в России и включает глубокий анализ ряда параметров: этническую принадлежность, демографические характеристики, паритет беременностей, медицинский (соматический) и акушерский анамнез, измерение среднего пульсационного индекса маточных артерий, среднего артериального давления и определение биохимических маркеров: сывороточного ассоциированного с беременностью белка А (РАРР-А) и плацентарного фактора роста (PIGF) в 11–14 нед. беременности [39]. Указанные биохимические маркеры продуцируются трофобластом, и их сниженная концентрация в сыворотке крови матери отражает нарушение процесса плацентации. Интересен тот факт, что изменение уровня биохимических маркеров наблюдалось у беременных с преэклампсией, а не гестационной артериальной гипертензией и что эти изменения характерны для развития ранней преэклампсии. Кроме того, риск ранней преэклампсии значительно выше у женщин негроидной расы в сравнении с белыми женщинами, а также у женщин с хронической артериальной гипертензией или преэклампсией в анамнезе. Биофизические компоненты скрининга, такие как пульсационный индекс маточных артерий и среднее артериальное давление, отражают вероятность развития ранней преэклампсии. При доплерографии характерным признаком нарушения кровотока в маточных артериях является высокий пульсационный индекс.

Для ранней преэклампсии характерно отсутствие нормального ремоделирования спиральных артерий во время инвазии трофобласта, при этом сопротивление в маточных

артериях снижается лишь незначительно по сравнению с состоянием вне беременности, поэтому диастолический компонент кровотока в маточных артериях остается низким, а пульсационный индекс и индекс резистентности высокие [40]. Особенность комбинированного скрининга I триместра, разработанного Fetal Medicine Foundation, заключается в том, что все компоненты рассматриваются не по отдельности, а совместно, с учетом величины копчико-теменного размера плода, что делает результаты максимально достоверными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты изучения преэклампсии с каждым годом приближают нас к тому, чтобы максимально снизить риски развития этого тяжелого осложнения беременности. На протяжении многих десятилетий изучались этиология и патогенез данного заболевания, рассматривались различные методы профилактики, которые в конечном итоге привели акушерское сообщество к АСК. Пройдя фармакологический путь от жаропонижающего средства до дезагреганта, АСК стала широко использоваться и для профилактики развития преэклампсии и ЗРП. Однако до сих пор нет однозначного мнения о ее оптимальной дозе и группах риска, в которых целесообразно проводить профилактику. Перспективное применение расширенного комбинированного первого скрининга увеличивает шансы выявления риска развития ранней преэклампсии.

Литература

1. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066–1074. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
2. Tooher J., Thornton C., Makris A. et al. Hypertension in pregnancy and long-term cardiovascular mortality: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:722.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.047.
3. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология*. 2013;10:4–11.
4. Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:491–499. DOI: 10.1002/uog.12421.
5. Selikoff I.J., Robitzek E.H. Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis Chest*. 1952;21(4):385–438. DOI: 10.1378/chest.21.4.385.
6. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation*. 2011;123(7):768–778. DOI: 10.1161/circulationaha.110.963843.
7. Джиева О.Н., Оганезова Л.Г. Ацетилсалициловая кислота в терапии сердечно-сосудистых заболеваний: постичать новое, изучая старое. *Концепция хронотерапии*. ПМЖ. 2016;19:1295–1300.
8. Лагута П.С., Карпов Ю.А. Аспирин: история и современность. ПМЖ. 2012;25:1256–1263.
9. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
10. Duley L., Meher S., Hunter K.E. et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(10):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub.
11. Costa F.D., Panagodage S., Brenneke S.P., Murthi P. Low-dose aspirin improves trophoblastic function in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(Suppl 1):5. DOI: 10.1002/uog.12591.
12. Crandon A.J., Isherwood D.M. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet*. 1979;1(8130):1356. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)91996-2.
13. Roberge S., Nicolaides K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110–120.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
14. Wojtowicz A., Undas A., Huras H. et al. Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Neuro Endocrinol Lett*. 2011;32:334–339. PMID: 21670728.
15. Duley L., Henderson-Smith D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;18(2):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub2.

16. Leitich H., Egarter C., Husslein P. et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Int J Gynecol Obstet.* 1997;104:450–459. DOI: 10.1016/s0020-7292(97)90172-7.
17. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2, Pt 1):402–414. DOI: 10.1097/aog.0b013e3181e9322a.
18. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287–293.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
19. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C. et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
20. Ayala D.E., Uceda R., Hermida R.C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30(1–2):260–279. DOI: 10.3109/07420528.2012.717455.
21. Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Муминова К.Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2018;8:12–18. DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18.
22. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059. DOI: 10.1002/14651858.cd001059.pub3.
23. Villar J., Andel-Aleem H., Merialdi M. et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639–649. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.068.
24. Hofmeyr G., Duley L., Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *Br J Obstet Gynecol.* 2007;114:933–943. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01389.x.
25. Meher S., Abalos E., Carroli G. Bed rest with or without hospitalization for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(4):CD003514. DOI: 10.1002/14651858.cd003514.pub2.
26. Meher S., Duley L. Exercise or other physical activity for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005942. DOI: 10.1002/14651858.CD005942.
27. Duley L., Meher S., Abalos E. Management of preeclampsia. *BMJ.* 2006;332:463–468. DOI: 10.1136/bmj.332.7539.463.
28. Rumbold A., Crowther C., Haslam R. et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354:1796–1806. DOI: 10.1056/NEJMoa054186.
29. Poston L., Briley A., Seed P. et al. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1145–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X.
30. Polyzos N., Mauri D., Tsappi M. et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:202–206. DOI: 10.1097/01.ogx.0000256787.04807.da.
31. Villar J., Abalos E., Nardin J. et al. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol.* 2004;24:607–615. DOI: 10.1016/s0270-9295(04)00132-9.
32. Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low molecular weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45:86–91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3.
33. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2016.
34. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):62.e61–2.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.018.
35. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. 2019.
36. Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. 2021.
37. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva (Switzerland): WHO; 2011.
38. ACOG. Hypertension in pregnancy. Task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. DOI: 10.1097/01.aog.0000437382.03963.88.
39. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P. et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538–544. DOI: 10.1002/uog.12264.
40. Poon L.C., Akolekar R., Lachmann R. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:662–670. DOI: 10.1002/uog.7628.

References

1. Khan K.S., Wojdyla D., Say L. et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066–1074. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9.
2. Tooher J., Thornton C., Makris A. et al. Hypertension in pregnancy and long-term cardiovascular mortality: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:722.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.047.
3. Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Vikhlyaeva E.M. Early and late preeclampsia: paradigms of pathobiology and clinical practice. *Akusherstvo i Gynecologia.* 2013;10:4–11 (in Russ.).
4. Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41:491–499. DOI: 10.1002/uog.12421.
5. Selikoff I.J., Robitzek E.H. Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis Chest.* 1952;21(4):385–438. DOI: 10.1378/chest.21.4.385.
6. Fuster V., Sweeny J.M. Aspirin: A Historical and Contemporary Therapeutic Overview. *Circulation.* 2011;123(7):768–778. DOI: 10.1161/circulationaha.110.963843.
7. Dzhioeva O.N., Oganezova L.G. Acetylsalicylic acid in the treatment of cardiovascular diseases: blast from the past. *Chronotherapy concept. RMJ.* 2016;19:1295–1300 (in Russ.).
8. Laguta P.S., Karpov Yu.A. Aspirin: history and modernity. *RMJ.* 2012;25:1256–1263 (in Russ.).
9. Harkevich D.A. Pharmacology: book. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
10. Duley L., Meher S., Hunter K.E. et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(10):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub.
11. Costa F.D., Panagodage S., Brennecke S.P., Murthi P. Low-dose aspirin improves trophoblastic function in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(Suppl 1):5. DOI: 10.1002/uog.12591.
12. Crandon A.J., Isherwood D.M. Effect of aspirin on incidence of preeclampsia. *Lancet.* 1979;1(8130):1356. DOI: 10.1016/s0140-6736(79)91996-2.
13. Roberge S., Nicolaides K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110–120.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
14. Wojtowicz A., Undas A., Huras H. et al. Aspirin resistance may be associated with adverse pregnancy outcomes. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32:334–339. PMID: 21670728.
15. Duley L., Henderson-Smith D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18(2):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.cd004659.pub2.
16. Leitich H., Egarter C., Husslein P. et al. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Int J Gynecol Obstet.* 1997;104:450–459. DOI: 10.1016/s0020-7292(97)90172-7.
17. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2, Pt 1):402–414. DOI: 10.1097/aog.0b013e3181e9322a.
18. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287–293.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
19. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C. et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
20. Ayala D.E., Uceda R., Hermida R.C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30(1–2):260–279. DOI: 10.3109/07420528.2012.717455.
21. Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S., Muminova K.T. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. *Akusherstvo i Gynecologia.* 2018;8:12–18 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18.
22. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD001059. DOI: 10.1002/14651858.cd001059.pub3.
23. Villar J., Andel-Aleem H., Merialdi M. et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):639–649. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.01.068.
24. Hofmeyr G., Duley L., Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of preeclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *Br J Obstet Gynecol.* 2007;114:933–943. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2007.01389.x.

25. Meher S., Abalos E., Carroli G. Bed rest with or without hospitalization for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(4):CD003514. DOI: 10.1002/14651858.cd003514.pub2.
26. Meher S., Duley L. Exercise or other physical activity for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD005942. DOI: 10.1002/14651858.CD005942.
27. Duley L., Meher S., Abalos E. Management of preeclampsia. *BMJ.* 2006;332:463–468. DOI: 10.1136/bmj.332.7539.463.
28. Rumbold A., Crowther C., Haslam R. et al. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006;354:1796–1806. DOI: 10.1056/NEJMoa054186.
29. Poston L., Briley A., Seed P. et al. Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2006;367:1145–1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68433-X.
30. Polyzos N., Mauri D., Tsappi M. et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:202–206. DOI: 10.1097/01.ogx.0000256787.04807.da.
31. Villar J., Abalos E., Nardin J. et al. Strategies to prevent and treat preeclampsia: evidence from randomized controlled trials. *Semin Nephrol.* 2004;24:607–615. DOI: 10.1016/s0270-9295(04)00132-9.
32. Mello G., Parretti E., Fatini C. et al. Low molecular weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin converting enzyme DD women. *Hypertension.* 2005;45:86–91. DOI: 10.1161/01.HYP.0000149950.05182.a3.
33. Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Bashmakova N.V. et al. Hypertension disorders during pregnancy, childbirth, and the postpartum period. *Preeclampsia. Eclampsia. Clinical recommendations (protocol of treatment).* 2016 (in Russ.).
34. Wright D., Syngelaki A., Akolekar R. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):62.e61–2.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.02.018.
35. Clinical recommendations. Normal pregnancy. 2019 (in Russ.).
36. [Clinical recommendations. Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. 2021 (in Russ.).
37. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva (Switzerland): WHO; 2011.
38. ACOG. Hypertension in pregnancy. Task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. DOI: 10.1097/01.aog.0000437382.03963.88.
39. Parra-Cordero M., Rodrigo R., Barja P. et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538–544. DOI: 10.1002/uog.12264.
40. Poon L.C., Akolekar R., Lachmann R. et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:662–670. DOI: 10.1002/uog.7628.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузнецов Павел Андреевич — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий консультативно-диагностическим отделением № 2 филиала ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» — «Перинатальный центр»; 127287, Россия, г. Москва, 4-й Вятский пер., д. 39; ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

Джохадзе Лела Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-акушер гинеколог филиала ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» — «Перинатальный центр»; 127287, Россия, г. Москва, 4-й Вятский пер., д. 39.

Шамугия Валериан Валерианович — заведующий отделением антенатальной охраны плода филиала ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»; 127247, Россия, г. Москва, ул. 800-летия Москвы, д. 22.

Кравцова Ольга Михайловна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8597-8507.

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

Контактная информация: Кравцова Ольга Михайловна, e-mail: seliverstova.o.m@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.06.2021.

Поступила после рецензирования 28.06.2021.

Принята в печать 21.07.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Pavel A. Kuznetsov — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Head of the Consultative Diagnostic Department No. 2, Branch of the City Clinical Hospital No. 24 — Perinatal Center; 39, 4th Vyatskiy lane, Moscow, 127287, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

Lela S. Dzhokhadze — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; obstetrician gynecologist, Branch of the City Clinical Hospital No. 24 — Perinatal Center; 39, 4th Vyatskiy lane, Moscow, 127287, Russian Federation.

Valerian V. Shamutiya — Head of the Department of Antenatal Fetal Protection, Branch of the V.V. Veresaev City Clinical Hospital; 22, 800 Years of Moscow str., Moscow, 127247, Russian Federation.

Olga M. Kravtsova — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8597-8507.

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

Contact information: Olga M. Kravtsova, e-mail: seliverstova.o.m@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 02.06.2021.

Revised 28.06.2021.

Accepted 21.07.2021.

6–8 АПРЕЛЯ 2022 ГОДА

XXVIII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
И СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВОЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИЕЙ

АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



Председатели Конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, профессор, д.м.н.,
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, заведующий кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии и
репродуктологии ФППОВ Первого Московского
Государственного Медицинского Университета
им. И.М. Сеченова.

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ,
профессор, д.м.н.
Руководитель научно-поликлинического
отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент Международной общественной
организации «Ассоциация по патологии
шейки матки и кольпоскопии» и
Российского общества по контрацепции.

В.Н. Прилепская



Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»

При участии

- Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (ESC)
- Европейской федерации по кольпоскопии и патологии нижнего отдела генитального тракта (EFC)



Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, д.4)



Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте
www.medievent.ru



По вопросам спонсорского участия

Ранская Светлана

e-mail: pro_1@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (108)
моб.: +7 (926) 610-23-74

Регистрация участников:

Скибин Николай

e-mail: reg@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

Аккредитация СМИ

Пронина Ирина

e-mail: pr@medievent.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (125)
моб.: +7 (926) 611-23-59



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medievent.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-35-40

Современный подход к терапии сальпингоофорита через призму новых клинических рекомендаций

М.С. Селихова, А.А. Смольянинов

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются актуальной проблемой в связи с высокой распространенностью среди пациенток репродуктивного возраста и негативным влиянием на репродуктивную функцию. В 2021 г. Минздравом России были утверждены клинические рекомендации, которые унифицировали подходы к тактике ведения и лечения ВЗОМТ. В новых клинических рекомендациях основной акцент сделан на рациональную антимикробную терапию в амбулаторных условиях с использованием препаратов широкого спектра действия. Терапия назначается эмпирически с учетом преобладающей полимикробной этиологии заболевания. В качестве возбудителей все чаще выступают условно-патогенные микробы — облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные, которые в низких титрах могут присутствовать в составе нормальной микрофлоры влагалища, что диктует необходимость при выборе антибактериального препарата отдавать предпочтение антибиотикам с широким спектром действия, способным влиять как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы. Длительность лечения должна составлять 10–14 дней, что позволит обеспечить полную эрадикацию возбудителя и предотвратить переход заболевания в хроническую форму. В связи с этим особое внимание уделяется выбору антибиотика, который должен обладать благоприятным профилем безопасности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспалительные заболевания органов малого таза, клинические рекомендации, амбулаторное лечение, антибиотики, доксициклин, диспергируемые таблетки, комплаенс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Селихова М.С., Смольянинов А.А. Современный подход к терапии сальпингоофорита через призму новых клинических рекомендаций. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):35–40. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-35-40.

State-of-the-art therapy for salpingo-oophoritis from the perspective of novel clinical guidelines

M.S. Selikhova, A.A. Smol'yaninov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

Pelvic inflammatory disease (PID) is an important issue due to its high occurrence in women of reproductive age and adverse effects on reproductive function. In 2021, the Ministry of Health of the Russian Federation had approved clinical guidelines that standardized management and treatment approaches to PID. These novel clinical guidelines focus on rational outpatient antimicrobial therapy using broad-spectrum medications. Treatment is prescribed empirically considering the predominant polymicrobial nature of PID. Opportunistic microbes (i.e., obligatory and facultative anaerobes) increasingly become causative agents of PID. Low titers of these microbes are found in the normal vaginal microflora, favoring broad-spectrum antibiotics effective against gram-positive and gram-negative bacteria. Treatment duration should be at least 10–14 days to completely eradicate the pathogen and prevent chronicity. Attention should be focused on choosing antibiotics with favorable safety profiles.

KEYWORDS: pelvic inflammatory disease, clinical guidelines, outpatient treatment, antibiotics, doxycycline, dispersible tablet, adherence.

FOR CITATION: Selikhova M.S., Smol'yaninov A.A. State-of-the-art therapy for salpingo-oophoritis from the perspective of novel clinical guidelines. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):35–40 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-35-40.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) — это воспалительные заболевания органов верхнего отдела женского репродуктивного тракта, включающие эндометрит, параметрит, сальпингит, оофорит, тубоовариальный абсцесс, пельвиоперитонит и их сочетания [1].

Впервые воспаление яичников и маточных труб описал французский врач Ж. Астрюк (1684–1766), однако до настоящего времени ВЗОМТ остаются одной из наиболее актуальных проблем гинекологии. На протяжении нескольких десятилетий ВЗОМТ занимают лидирующее

положение в структуре гинекологической заболеваемости во всем мире. ВЗОМТ принадлежат к пяти категориям заболеваний, чаще всего заставляющих взрослое население обращаться за медицинской помощью [2–7]. Пик заболеваемости (от 4% до 12%) приходится на возраст 17–28 лет, что связано с сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции [1].

Значимость проблемы воспалительных процессов в гинекологии определяется не только их распространенностью. Даже однажды перенесенное воспаление придатков матки оказывает крайне негативное влияние на репродуктив-

ный потенциал женщины, а хроническое течение заболевания, приводящее к формированию осложненных форм, нередко является причиной выполнения оргоуносящих операций с потерей репродуктивной функции [5, 6, 8]. ВЗОМТ ассоциируются с повышенным риском развития бесплодия, невынашивания беременности, спаечного процесса малого таза, хронической тазовой боли, эктопической беременности [9, 10]. Таким образом, проблема своевременного выявления и лечения сальпингоофорита в сложной демографической ситуации, которая сложилась в РФ в последнее десятилетие, приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОК С ВЗОМТ

В настоящее время возникновение ВЗОМТ рассматривается как результат восходящей инфекции с преобладанием полимикробных ассоциаций [3, 10, 11]. Хотя абсолютные патогены, такие как *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, по-прежнему играют главную роль в развитии ВЗОМТ, в качестве возбудителей все чаще выступают условно-патогенные микробы — облигатно-анаэробные и факультативно-анаэробные, которые в низких титрах могут присутствовать в составе нормальной микрофлоры влагалища [1, 12, 13]. Это диктует необходимость при выборе антибактериального препарата отдавать предпочтение антибиотикам с широким спектром действия, способным влиять как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы.

Особенности взаимодействия между различными видами возбудителей приводят к нетипичным клиническим проявлениям, что затрудняет своевременную диагностику. Кроме того, к современным особенностям воспалительных заболеваний гениталий относится первичное хроническое течение, что связано с нарушением барьерных механизмов защиты и локального иммунитета.

Ретроспективный анализ 1851 истории болезни женщин с верифицированным диагнозом сальпингоофорита показал, что у большинства (69,6%) женщин отмечалось обострение хронического воспалительного процесса в органах малого таза, тогда как впервые возникший эпизод ВЗОМТ диагностировался лишь у каждой третьей (30,4%) пациентки [6]. К факторам риска развития ВЗОМТ относят возраст до 25 лет, а также особенности сексуального поведения [14]. Проведенные исследования свидетельствуют, что каждая вторая пациентка с ВЗОМТ не состоит в браке [6]. При среднем возрасте полового дебюта $16,4 \pm 2,6$ года временной промежуток между началом половой жизни и первыми родами составляет $12,2 \pm 3,1$ года [15]. Потеря значимости института брака в современном обществе имеет крайне негативные последствия для репродуктивного здоровья женщины и во многом обуславливает высокий уровень бесплодия как следствие перенесенных воспалительных заболеваний гениталий. С учетом сложившихся тенденций с целью предотвращения ВЗОМТ следует рекомендовать проведение ежегодного скрининга на хламидиоз и гонорею у всех сексуально активных женщин моложе 25 лет, а также применение методов барьерной контрацепции для снижения риска инфицирования.

Необходимо отметить, что на протяжении длительного времени вопросы верификации диагноза и объема лечебных мероприятий при сальпингоофорите относились к наи-

более дискуссионным. В 2021 г. Минздравом России были утверждены клинические рекомендации «Воспалительные болезни женских тазовых органов», которые унифицировали тактику ведения и лечения [1]. В клинических рекомендациях приведена современная классификация ВЗОМТ, оценена значимость различных диагностических методов и эффективность схем лечения.

Сложность верификации диагноза сальпингоофорита заключается в том, что его симптомы неспецифичны, а в ряде случаев у женщин отсутствует какая-либо клиническая симптоматика или отмечаются атипичные симптомы, такие как боль в правом подреберье как следствие перигепатита хламидийной этиологии. В зависимости от значимости тех или иных симптомов для постановки диагноза сальпингоофорита все они разделены на три группы.

Субъективные проявления, такие как болезненность при пальпации нижних отделов живота, болезненные тракции шейки матки и болезненность при пальпации области придатков при бимануальном влагалищном исследовании, отнесены к предположительным критериям. Однако следует подчеркнуть, что это самые часто встречающиеся симптомы, и нередко именно боли внизу живота заставляют пациентку обратиться за медицинской помощью.

К объективным проявлениям (дополнительным) отнесены подъем температуры тела выше 38°C , лейкоцитоз в вагинальном секрете, лабораторные показатели (повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка), а также обнаружение абсолютных патогенов в отделяемом из цервикального канала (*N. gonorrhoeae* или *C. trachomatis*). **Специфическими объективными проявлениями** сальпингоофорита являются обнаружение с помощью УЗИ или МРТ органов малого таза утолщенных, заполненных жидкостью маточных труб, осумкованное образование в области яичников в сочетании со свободной жидкостью в малом тазу, обнаружение признаков воспаления органов малого таза по данным лапароскопии. Как правило, эти критерии свидетельствуют об осложненном течении воспалительного процесса в придатках матки.

Согласно современным рекомендациям лечение сальпингоофорита должно проводиться амбулаторно. С целью обезболивания, купирования лихорадки и противовоспалительного действия пациенткам с ВЗОМТ показано назначение НПВП [1, 16, 17].

Основой этиопатогенетического лечения сальпингоофорита служит назначение антибактериальных препаратов и обеспечение элиминации всего спектра возможных возбудителей (гонококков, хламидий, генитальной микоплазмы, грамотрицательной кишечной микрофлоры, грамположительных аэробов, анаэробов и др.) [1, 18]. Рекомендуется пациенткам с ВЗОМТ проводить эмпирическую терапию антибактериальными препаратами, охватывая весь спектр вероятных возбудителей с предварительным проведением культурального исследования для последующей коррекции лечения и перехода на препараты альтернативных схем при неэффективности лечения [1].

При выборе рекомендуемых схем лечения следует выбирать препараты широкого спектра действия пероральной формы введения, предпочтительно с однократным или двукратным приемом в течение суток, что позволит повысить комплаентность пациенток, что крайне важно в амбулаторных условиях. Кроме того, парентеральное назначение антимикробных препаратов для амбулаторной терапии противоречит принципам рациональной фар-

макотерапии, приводит к удорожанию курса и снижает безопасность фармакотерапии [19].

Как в основные, так и в альтернативные схемы, рекомендуемые для лечения ВЗОМТ, согласно клиническим рекомендациям Минздрава России [1] включен доксициклин — антибиотик широкого спектра действия из группы тетрациклинов (табл. 1). Доксициклин активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также некоторых простейших [3, 18].

С целью повышения приверженности пациенток лечению разрабатываются новые, более удобные в применении лекарственные формы препаратов, например диспергируемые таблетки. Известно, что доксициклин может вызывать развитие эзофагита и язв пищевода [20]. Согласно инструкции по медицинскому применению доксициклин в форме «таблетки диспергируемые» непосредственно перед применением следует растворить в небольшом количестве воды (не менее 50 мл) и тщательно перемешать до получения суспензии [21]. Прием в виде суспензии исключает возможность задержки препарата в пищеводе, благодаря чему риск развития лекарственного эзофагита минимален [20].

К препарату доксициклина в лекарственной форме «таблетки диспергируемые» относится Доксициклин ЭКС-ПРЕСС, который растворяется в небольшом количестве воды и принимается в виде суспензии. Препарат характеризуется быстрой и полной (100%) абсорбцией, причем прием пищи влияет на абсорбцию доксициклина незначительно. Максимальный уровень доксициклина (2,6–3,0 мкг/мл) в плазме крови достигается уже через 2 ч после приема, а период полувыведения после однократного приема внутрь составляет 16–18 ч, что определяет его высокую терапевтическую дозу при двукратном приеме в сутки, после приема повторных доз — 22–23 ч [21].

Инновационная диспергированная форма препарата обладает лучшим профилем безопасности в отношении кишечной флоры, отличается более полным всасыванием и большей длительностью действия по сравнению с другими антибиотиками тетрациклинового ряда. По биодоступности и эффективности антибактериальные препараты в лекарственной форме «таблетки диспергируемые» сопоставимы с внутримышечными препаратами при нетяжелых формах заболевания [22, 23].

Доксициклин ЭКСПРЕСС является воспроизведенным препаратом. Его биоэквивалентность референтному препарату была показана в открытом проспективном рандомизированном перекрестном исследовании по изучению сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности у здоровых добровольцев, в котором было установлено, что 90% доверительные интервалы отношений средних фармакокинетических параметров тестируемого и референтного препаратов находились в пределах границ биоэквивалентности (табл. 2).

Подавляющее большинство пациенток с сальпингоофоритом должны получать лечение в амбулаторных условиях. Однако в отдельных случаях пациентка с верифицированным диагнозом сальпингоофорита должна быть направлена в стационар, например при тяжелом состоянии, температуре тела ≥ 38 °C, выявлении осложненных форм заболевания, требующих оперативного вмешательства, а также при неэффективности амбулаторного лечения. В клинических рекомендациях Минздрава России «Воспалительные болезни женских тазовых органов» (2021) представлены схемы лечения, рекомендуемые в стационарных условиях (табл. 3).

Таблица 1. Рекомендуемые схемы амбулаторного лечения ВЗОМТ [1]

Table 1. Recommended outpatient treatment schedules for PID [1]

Схема Schedule	Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Режим дозирования Dosage regimen
1	Цефтриаксон Ceftriaxone	250 мг в/м однократно 250 mg IM once
	Доксициклин Doxycycline	ПЛЮС / PLUS 100 мг перорально 2 р/сут в течение 14 дней 100 mg PO BID 14 days
	Метронидазол Metronidazole	С ДОБАВЛЕНИЕМ ИЛИ БЕЗ ДОБАВЛЕНИЯ / WITH OR W/O 500 мг перорально 2 р/сут в течение 14 дней / 500 mg PO BID 14 days
2	Цефтриаксон Ceftriaxone	500 мг в/м разовая доза 500 mg IM once
	Доксициклин Doxycycline	100 мг пероральный прием каждые 12 ч / 100 mg PO Q12H ПЛЮС / PLUS
	Метронидазол Metronidazole	500 мг каждые 12 ч в течение 14 сут / 500 mg Q12H 14 days

Note. PID, pelvic inflammatory disease.

Таблица 2. Результаты исследования биоэквивалентности препарата Доксициклин ЭКСПРЕСС (тестируемый препарат) и референтного препарата

Table 2. Bioequivalence of Doxycycline EXPRESS (test drug) and reference drug

Параметр Parameter	Отношение средних значений (T/R) Ratio of means (T/R)	90% ДИ 90% CI
AUC _{0-t}	97,18%	91,37–103,37%
C _{max}	92,81%	85,16–101,15%

Примечание. T — тестируемый препарат; R — референтный препарат; ДИ — доверительный интервал; AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время» от начального момента времени до последней определяемой концентрации во временной точке t; C_{max} — максимальная концентрация.

Note. T, test drug; R, reference drug; CI, confidence interval; AUC_{0-t}, area under the plasma concentration-time curve from time zero to time t; C_{max}, maximum concentration.

Пациенткам с осложненными формами сальпингоофорита, когда лечение начинается в условиях стационара, рекомендуется парентеральное введение антибиотика в течение 24 ч, после достижения клинического улучшения следует перейти на пероральный прием [1]. При выборе хирургической тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями маточных труб и яичников антибиотиками также являются неотъемлемой частью лечения. Более того, в подобной ситуации правильный выбор антибиотика особенно важен, так как современные антибактериальные препараты сделали возможным проведение органосохраняющих оперативных вмешательств.

Продолжительность терапии сальпингоофорита в соответствии с современными рекомендациями составляет

Таблица 3. Рекомендуемые схемы стационарного лечения ВЗОМТ [1]**Table 3.** Recommended inpatient treatment schedules for PID [1]

Схема Schedule	Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Режим дозирования Dosage regimen
1	Клиндамицин / Clindamycin	900 мг внутривенно каждые 8 ч / 900 mg IV Q8H
	Гентамицин / Gentamycin	ПЛЮС / PLUS 2 мг/кг в сутки с последующей поддерживающей дозой 1,5 мг/кг каждые 8 ч (или 3–5 мг/кг каждые 24 ч) / 2 mg/kg daily, then maintenance 1.5 mg/kg Q8H (or 3–5 mg Q24H)
	Доксициклин / Doxycycline	С ПЕРЕХОДОМ НА / THEN 100 мг перорально каждые 12 ч / 100 mg PO Q12H
	Клиндамицин / Clindamycin	ИЛИ / OR 450 мг перорально каждые 6 ч / 450 mg PO Q6H
2	Клиндамицин / Clindamycin	900 мг внутривенно каждые 8 ч / 900 mg IV Q8H
	Гентамицин / Gentamycin	ПЛЮС / PLUS 2 мг/кг в сутки с последующей поддерживающей дозой 1,5 мг/кг каждые 8 ч (или 3–5 мг/кг каждые 24 ч) / 2 mg/kg daily, then maintenance 1.5 mg/kg Q8H (3–5 mg Q24H)
	Клиндамицин / Clindamycin	С ПЕРЕХОДОМ НА / THEN перорально 450 мг каждые 6 ч / 450 mg PO Q6H
	Доксициклин / Doxycycline	ИЛИ / OR перорально 100 мг каждые 12 ч / or 100 mg PO Q12H
	Метронидазол / Metronidazole	ПЛЮС / PLUS перорально 500 мг каждые 12 ч / 500 mg PO Q12H

10–14 дней [1]. Только при лечении не менее 10 дней может быть достигнута полная эрадикация возбудителей, что позволит предотвратить переход заболевания в хроническую форму и избежать рецидивов и формирования тубоовариальных абсцессов [1, 18].

В настоящее время не рекомендуется рутинно включать в комплекс лечебных мероприятий противогрибковые препараты, их системное назначение целесообразно только при подтверждении данными микробиологического (культурального) исследования [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительные заболевания малого таза сохраняют свою актуальность ввиду отсутствия тенденции к снижению их частоты встречаемости и негативного влияния на репродуктивный потенциал. Последние годы в России средний возраст первых родов неуклонно приближается к 30 годам, при этом возраст полового дебюта остается в среднем 16–17 лет. Именно на этот возрастной промежуток, 20–30 лет, приходится наибольшая распространенность сальпингофорита. Крайне важно эффективное лечение первого эпизода болезни, чтобы не позволить перейти заболеванию в хроническую или осложненную форму и таким образом минимизировать повреждающее влияние воспаления на репродуктивное здоровье женщины. В настоящее время хорошо изучены вопросы этиологии сальпингофорита и доказан ее полимикробный характер. Именно поэтому в схемы лечения включаются антибиотики широкого спектра, в том числе тетрациклины. Курс лечения должен составлять не менее 10 дней и проводиться при впервые возникшем заболевании в амбулаторных условиях. В связи с этим возрастают требования к антибактериальному препарату, который должен быть не только эффективным, но и безопасным и обеспечивать высокую комплаентность. При приеме диспергированных таблеток уменьшается вероятность развития эзофагита и язвы пищевода по сравнению с другими пероральными формами.

В арсенале врача амбулаторного звена в настоящее время имеется представитель тетрациклиновой группы Доксициклин ЭКСПРЕСС в лекарственной форме «таблетки диспергируемые», соответствующий рекомендуемым схемам лечения сальпингофорита по дозировке и кратности приема.

Благодарность

Редакция благодарит ГК «Фармстандарт» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgements

The technical edition is supported by the State Corporation "Farmstandart".

Литература

1. Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2021.
2. Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1–137.
3. The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2019 Interim Update).
4. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2018;29(2):108–114. DOI: 10.1177/0956462417744099.
5. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
6. Селихова М.С., Солтыс П.А. Современные акценты в диагностике воспалительных заболеваний органов малого таза. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020;7(1):37–42. DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-37-42.
7. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. Management and treatment of specific syndromes — Pelvic Inflammatory Disease. (Electronic resource.) URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sti-associated-syndromes/pelvic-inflammatory-disease.html> (access date: 17.12.2021).

8. Erenel H., Yilmaz N., Oncul M. et al. Usefulness of Serum Procalcitonin Levels in Predicting Tubo-Ovarian Abscess in Patients with Acute Pelvic Inflammatory Disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(3):262–266. DOI: 10.1159/000449161.
9. De Carvalho N.S., Palú G., Witkin S.S. *Mycoplasma genitalium*, a stealth female reproductive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(2):229–234. DOI: 10.1007/s10096-019-03707-8.
10. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61(3):418–426. DOI: 10.1093/cid/civ312.
11. Miller J.M., Binnicker M.J., Campbell S. et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):e1–e94. DOI: 10.1093/cid/ciy381.
12. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Sex Transm Infect.* 2019;95(1):21–27. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053693.
13. Sartelli M., Weber D.G., Ruppé E. et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg.* 2016;11:33. DOI: 10.1186/s13017-016-0089-y.
14. Price M.J., Ades A.E., De Angelis D. et al. Risk of pelvic inflammatory disease following Chlamydia trachomatis infection: analysis of prospective studies with a multistate model. *Am J Epidemiol.* 2013;178(3):484–492. DOI: 10.1093/aje/kws583.
15. Селихова М.С., Солтыс П.А., Смольянинов А.А. Лечение и профилактика рецидивирующих вульвовагинальных инфекций у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):58–65. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-58-64.
16. Dhasmana D., Hathorn E., McGrath R. et al. The effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory agents in the treatment of pelvic inflammatory disease: a systematic review. 2014;3:79. DOI: 10.1186/2046-4053-3-79.
17. Scholten R.J., Koes B.W., Deyo R.A., van Tulder M.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.
18. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sex Transm Infect.* 2019;95(1):21–27. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053693.
19. Дерюшкин В.Г., Тернавский А.П., Гацура С.В. Фармакоэкономический анализ назначения антимикробных препаратов первого выбора для амбулаторного лечения нетяжелой внебольничной пневмонии. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):329–336. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.048.
20. Белоусов Ю.Б., Данилов А.Н., Зырянов С.К., Рачина С.А. Доксидиклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. *Consilium Medicum.* 2012;4:57–63.
21. Доксидиклин ЭКСПРЕСС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cd43919-0b28-42ba-9dcb-214e5e691ed0&t= (дата обращения: 17.11.2021).
22. Яковлев С.В., Довгань Е.В. Аспекты эффективности антибиотиков. *Справочник поликлинического врача.* 2014;6:4–5.
23. Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2019;64(3–4):81–91.
3. The British Association for Sexual Health and HIV (BASHH). United Kingdom National Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease (2019 Interim Update).
4. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2018;29(2):108–114. DOI: 10.1177/0956462417744099.
5. Gynecology: a national guide. Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
6. Selikhova M.S., Soltys P.A. Modern accents in the diagnosis of inflammatory diseases of the pelvic organs. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva.* 2020;7(1):37–42 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-37-42.
7. Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. Management and treatment of specific syndromes — Pelvic Inflammatory Disease. (Electronic resource.) URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/sti-associated-syndromes/pelvic-inflammatory-disease.html> (access date: 17.12.2021).
8. Erenel H., Yilmaz N., Oncul M. et al. Usefulness of Serum Procalcitonin Levels in Predicting Tubo-Ovarian Abscess in Patients with Acute Pelvic Inflammatory Disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(3):262–266. DOI: 10.1159/000449161.
9. De Carvalho N.S., Palú G., Witkin S.S. *Mycoplasma genitalium*, a stealth female reproductive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(2):229–234. DOI: 10.1007/s10096-019-03707-8.
10. Lis R., Rowhani-Rahbar A., Manhart L.E. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61(3):418–426. DOI: 10.1093/cid/civ312.
11. Miller J.M., Binnicker M.J., Campbell S. et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6):e1–e94. DOI: 10.1093/cid/ciy381.
12. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Sex Transm Infect.* 2019;95(1):21–27. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053693.
13. Sartelli M., Weber D.G., Ruppé E. et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg.* 2016;11:33. DOI: 10.1186/s13017-016-0089-y.
14. Price M.J., Ades A.E., De Angelis D. et al. Risk of pelvic inflammatory disease following Chlamydia trachomatis infection: analysis of prospective studies with a multistate model. *Am J Epidemiol.* 2013;178(3):484–492. DOI: 10.1093/aje/kws583.
15. Selikhova M.S., Soltys P.A., Smolyaninov A.A. Treatment and prevention of recurrent vulvovaginal infections in patients with pelvic inflammatory disease. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021;20(2):58–65 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-58-64.
16. Dhasmana D., Hathorn E., McGrath R. et al. The effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory agents in the treatment of pelvic inflammatory disease: a systematic review. 2014;3:79. DOI: 10.1186/2046-4053-3-79.
17. Scholten R.J., Koes B.W., Deyo R.A., van Tulder M.W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000396. DOI: 10.1002/14651858.CD000396.
18. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sex Transm Infect.* 2019;95(1):21–27. DOI: 10.1136/sextrans-2018-053693.
19. Deriushkin V.G., Ternavskii A.P., Gatsura S.V. Pharmacoeconomic analysis of first-choice antimicrobials drugs prescribed for outpatient treatment of non-severe community-acquired pneumonia. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(4):329–336 (in Russ.). DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.048.
20. Belousov Yu.B., Danilov A.N., Zyryanov S.K., Rachina S.A. Doxycycline-associated drug-induced esophagitis: modern pharmacological possibilities for solving a clinical problem. *Consilium medicum.* 2012;4:57–63 (in Russ.).

21. Doxycycline EXPRESS. Instructions for the medical use of the medicinal product. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0cd43919-0b28-42ba-9dcb-214e5e691ed0&t= (access date: 17.11.2021) (in Russ.).
22. Yakovlev S.V., Dovgan' Ye.V. Aspects of the effectiveness of antibiotics. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2014;6:4-5 (in Russ.).
23. Zyryanov S.K., Baibulatova E.A. The use of new dosage forms of antibiotics as a way to improve the efficiency and safety of antibiotic therapy. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(3-4):81-91 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Селихова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4393-6111.

Смолянинов Александр Александрович — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4113-0771.

Контактная информация: Селихова Марина Сергеевна, e-mail: selichovamarina@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.11.2021.

Поступила после рецензирования 22.12.2021.

Принята в печать 14.01.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Marina S. Selikhova — Dr. Sc. (Med.), Professor, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4393-6111.

Aleksandr A. Smol'yaninov — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4113-0771.

Contact information: Marina S. Selikhova, e-mail: selichovamarina@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 29.11.2021.

Revised 22.12.2021.

Accepted 14.01.2022.

ДОКСИЦИКЛИН ЭКСПРЕСС

Антибиотик в форме диспергируемых таблеток с улучшенными фармакокинетическими свойствами*1



Способ применения^{2,3,4}:



ФОРМА ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТОК:



БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

- Минимальное воздействие на микрофлору кишечника¹
- Снижен риск развития эзофагита и язвы пищевода^{2,3,4,5}



УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ

- Может назначаться людям с затрудненным глотанием

АНТИБИОТИКИ ЛИНЕЙКИ ЭКСПРЕСС:



* По сравнению с другими пероральными формами
** Полная информация о способе применения содержится в инструкции по медицинскому применению.

*** Риск развития эзофагита и язвы пищевода снижается при применении полученной суспензии сразу или стоя, задолго до сна.
1. С.К. Зырянов, Е.А. Байбулатова «Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии» DOI: 10.24411/0235-2990-2019-10020;
2. Инструкция по медицинскому применению Доксциклин Экспресс
3. Ю.Б. Белоусов, А.Н. Данилов, С.К. Зырянов, С.А. Рачина «Доксциклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы»

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-41-45

Рационализация терапии вагинальных инфекций — выбор гинеколога

М.С. Селихова, Т.И. Костенко, А.А. Смольянинов

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Патологические выделения из половых путей — наиболее частая причина обращения женщин к гинекологу. Учитывая полиэтиологичность вагинальных инфекций, для лечения, как правило, выбираются препараты с широким спектром действия. При этом в настоящее время все чаще отдается предпочтение антисептикам, сопоставимым по эффективности с антибиотиками и входящим в клинические рекомендации, регламентирующие работу врача акушера-гинеколога в Российской Федерации. Наиболее изучен и эффективен в акушерстве и гинекологии хлоргексидин, отличительная особенность которого заключается в отсутствии подавляющего воздействия на лактофлору и местный иммунитет. Одним из наиболее перспективных препаратов для лечения бактериального вагиноза и вагинальных инфекций является комбинированный препарат с хлоргексидином и декспантенолом, обладающий способностью стимулировать репаративные процессы и восстанавливать целостность слизистой оболочки влагалища и шейки матки, что принципиально важно для купирования воспаления и предотвращения рецидивов заболевания. Результаты многоцентровых рандомизированных и наблюдательных исследований, проведенных в последние годы, доказали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость комбинированного препарата при лечении вульвовагинитов различной этиологии, а также дисбиоза влагалища как в репродуктивном, так и перименопаузальном периоде, а также в любые сроки беременности и во время лактации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисбиоз влагалища, вульвовагинит, антисептик, широкий спектр действия, лактобактерии, репарат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Селихова М.С., Костенко Т.И., Смольянинов А.А. Рационализация терапии вагинальных инфекций — выбор гинеколога. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):41–45. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-41-45.

Rational therapy for vaginal infections is a gynecologist's choice

M.S. Selikhova, T.I. Kostenko, A.A. Smol'yaninov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

Vaginal discharge is the most common reason for referral to a gynecologist. Given the polyetiological nature of vaginal infections, broad-spectrum medications are selected for treatment. Antiseptic solutions (whose efficacy is similar to antibiotics) included in Russian clinical guidelines for obstetrics and gynecology are now more favored. Chlorohexidine is the most studied antiseptic solution with established efficacy in obstetrics and gynecology, whose hallmark is the lack of inhibiting effects on Lactobacilli and local immunity. Combining chlorohexidine and dexpanthenol is one of the most promising therapeutic tools for bacterial vaginosis and vaginal infections. Dexpanthenol stimulates reparation and recovering vaginal and cervical mucosal integrity. This property is crucial for reducing inflammation and preventing recurrences. Recent multicenter randomized and observational study results have demonstrated high efficacy, safety, and good tolerability of combined preparation for vulvovaginitis of different etiologies and vaginal dysbiosis in women of reproductive age, postmenopausal and pregnant women, and while breastfeeding.

KEYWORDS: vaginal dysbiosis, vulvovaginitis, antiseptic, broad-spectrum, Lactobacilli, reparative.

FOR CITATION: Selikhova M.S., Kostenko T.I., Smol'yaninov A.A. Rational therapy for vaginal infections is a gynecologist's choice. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):41–45 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-41-45.

ВВЕДЕНИЕ

Слизистые оболочки нижних половых путей женщины представляют собой главные ворота для входа инфекции и играют фундаментальную роль в патогенезе первичной инфекции. К механизмам физиологической защиты влагалища относятся естественная десквамация эпителия, бели и кислая среда [1]. Слушивание поверхностных клеток многослойного плоского эпителия, покрывающего стенки влагалища и экзоцервикса, приводит к высвобождению гликогена, необходимого для жизнедеятельности лактобактерий. Именно лактобактерии продуцируют молочную кислоту и перекись водорода и формируют физиологический ми-

кробиом влагалища. За счет лактата снижается pH влагалища до уровня, губительного для патогенов, а перекись водорода оказывает прямое бактерицидное действие. Нормальная бактериальная флора влагалища находится в состоянии антагонизма с большинством патогенов и препятствует восходящему проникновению их во внутренние половые органы женщины [2–4].

Нарушение нормальной экосистемы влагалища играет ключевую роль в возникновении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщины, которые наиболее часто диагностируются в возрасте 21–27 лет, а каждый пятый случай выявляется у женщин моложе 19 лет [5].

Особую тревогу вызывает тот факт, что, по данным исследователей, риск воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) среди девушек-подростков в возрасте 15–19 лет составляет от 1% до 8% [6]. По данным О.Г. Путинцева и соавт. [7], «омоложение» данной патологии в последнее десятилетие происходит за счет измененного полового поведения девочек-подростков и молодых женщин в возрасте 15–24 лет. Важно отметить, что сексуальные отношения вне брака с возможной частой сменой полового партнера приводят к изменению микрофлоры влагалища, не обязательно воспалительного характера, но как результат этих изменений формируются дисбиотические нарушения. Именно бактериальный вагиноз, который трактуется как полимикробный невоспалительный синдром, наиболее часто служит причиной патологических выделений из половых путей с неприятным запахом, что заставляет женщину обращаться к врачу [8–10]. Сочетание бактериального вагиноза с кандидозом — безусловный лидер в структуре нарушений влагалищного микробиоценоза, обуславливающих такие жалобы, как зуд и жжение, дискомфорт и боль во время или после половых контактов (диспареуния) [11–13].

АКТУАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Значение различных микроорганизмов в формировании и поддержании нормальной микроэкологии влагалища является предметом изучения и, нередко, дискуссий. Если раньше доминировало мнение о безусловном преобладании в микробиоме влагалища различных видов лактобактерий, то в настоящее время доказано, что у 20–30% здоровых женщин микрофлора влагалища представлена в основном условно-патогенными микроорганизмами [14]. С другой стороны, среди возбудителей вульвовагинитов все чаще стала преобладать условно-патогенная флора, что затрудняет трактовку полученных результатов микробиологических исследований и верификацию возбудителя в каждом конкретном случае.

На протяжении длительного времени в связи с этим существовало мнение о необходимости использовать при лечении вульвовагинальных инфекций комбинированные препараты, включающие в состав антибиотик широкого спектра действия и метронидазол, а также противогрибковый компонент [15–17].

За счет сложного состава препаратов для локальной терапии вульвовагинитов действительно достигается неплохой эффект при лечении острого процесса, однако основной проблемой в настоящее время является все возрастающая частота рецидивирующего течения болезни, которое диагностируется у 30% пациенток в течение года. Именно частые рецидивы патологических выделений из половых путей приводят к проблемам в сексуальной сфере, формированию депрессивных состояний, оказывают негативное влияние на работоспособность, сон и качество жизни в целом [18, 19].

Чрезмерно широкое применение антибиотиков при вульвовагинальных инфекциях способствовало формированию резистентности патологической микрофлоры и увеличению частоты рецидивов, при этом антибиотик — это единственная группа лекарственных препаратов, эффективность которых уменьшается со временем. Кроме того, все антибиотики подавляют рост лактобактерий и снижа-

ют местную иммунную защиту, что также способствует рецидивирующему течению вульвовагинитов [20, 21].

Появление антибиотикорезистентности привело к тому, что применение препаратов даже первого ряда становится проблематичным. Наиболее часто выявляется резистентность к часто используемым антибиотикам, таким как цефалоспорины III поколения, ампициллин, ингибиторозащищенные пенициллины. Даже абсолютные патогены в настоящее время способны противостоять тетрациклинам, что создает проблему в терапии инфекций, передающихся половым путем [22, 23].

Распоряжением от 25 сентября 2017 г. № 2045-р Российское правительство утвердило стратегию борьбы с антибиотикорезистентностью на период до 2030 г. [24]. Таким образом, к критериям выбора оптимального препарата для местного лечения вагинальных инфекций различной этиологии помимо широкого спектра противомикробного действия добавилось сведение к минимуму развития антибиотикорезистентности. Именно поэтому все большее внимание врачей привлекают препараты, в состав которых вместо антибиотика включен антисептик, по эффективности не уступающий антимикробным средствам и при этом не вызывающий привыкания в течение длительного применения [25, 26]. В отличие от многих антибиотиков современные катионные антисептики не оказывают подавляющего действия на лактобациллы влагалища и не снижают местный иммунитет [24]. В настоящее время доказательная база высокой эффективности антисептиков признана экспертами Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI), и Всемирной организации здравоохранения [9, 10].

Проведенные сравнительные исследования указывают на более низкий процент нежелательных явлений при применении антисептика, чем при применении метронидазола и клиндамицина [27]. Отмечается целесообразность комбинированной двухэтапной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинитов с использованием антисептика на первом этапе и препарата, восстанавливающего и поддерживающего нормальный микробиом влагалища, — на втором [19].

Для сохранения нормального микробиома влагалища принципиально важна также целостность эпителия, которая может быть нарушена не только при воспалительных процессах и травме, но и при неадекватных гигиенических мероприятиях.

В настоящее время в арсенале врача акушера-гинеколога имеется препарат, в состав которого входят хорошо зарекомендовавший себя антисептик хлоргексидин и декспантенол в качестве репаранта. Это комбинированный препарат Депантол®, суппозитории вагинальные, содержащий хлоргексидин (16 мг) и декспантенол (100 мг). Антисептик хлоргексидин обладает широким спектром противомикробного действия, эффективен против грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также подавляет кандиды и простейшие [28, 29]. Принципиальным его отличием от антибиотиков широкого спектра действия является благоприятное влияние на параметры местного иммунитета за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов и увеличения уровня интерферонов [29]. Кроме того, в исследованиях, проведенных в последние годы, убедительно доказано отсутствие негативного влияния хлоргексидина на пул лактобактерий биотопа влагали-

ща. Клеточная стенка лактобактерий содержит ферменты (альдозы и фосфокетолазы), препятствующие сорбции хлоргексидина на поверхности, в связи с чем он не может оказать повреждающего действия. Именно этим объясняется тот факт, что хлоргексидин, нормализуя местный иммунитет, сохраняет лактобациллы [29].

В сравнительном исследовании, в котором изучались клиническая эффективность и влияние на уровень лактобактерий в процессе лечения пациенток с бактериальным вагинозом хлоргексидина биглюконата и метронидазола, было показано, что частота выделения строгих неспорообразующих микроорганизмов после проведенного курса лечения заметно снизилась (с 8,6% до 4,5% для гарднерелл и с 11,4% до 3,0% для бактероидов) в обеих группах, однако у пациенток, получавших хлоргексидин, высеваемость лакто- и бифидобактерий не только не снизилась, но и существенно повысилась в сравнении с исходным уровнем [29].

Негормональный противовоспалительный компонент декспантенол способен нормализовать клеточный метаболизм, ускорять митоз и увеличивать прочность коллагеновых волокон, стимулировать репаративные процессы и восстановление целостности слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Именно эта особенность препарата позволила ряду исследователей применить его при лечении цервицитов, а также в комплексе реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у пациенток с патологией шейки матки, которые показали высокую его эффективность [30, 31].

При большом разнообразии препаратов для лечения бактериального вагиноза и вульвовагинальных инфекций большинство из них не могут быть применены во время беременности. Вместе с тем распространенность бактериального вагиноза у беременных, по данным отечественных авторов, составляет 15–37%, а зарубежные исследователи указывают 37–40% [2, 12, 32, 33]. Согласно инструкции по медицинскому применению Депапентол® разрешен к применению при любом сроке беременности, а также у кормящих матерей [34]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного препарата в лечении бактериального вагиноза у беременных перед родами. В ходе исследования отмечено отсутствие нежелательных явлений, а также хорошая переносимость препарата [35, 36].

В настоящее время накоплены убедительные данные по высокой эффективности и безопасности применения комбинированного препарата, содержащего хлоргексидин и декспантенол, для лечения вагинита и цервицита различной этиологии, в том числе и у беременных женщин. Уникальное сочетание антисептика хлоргексидина и репаранта декспантенола обеспечивает высокую эффективность лечения за счет широкого спектра противомикробного действия, сохранения собственной лактофлоры, поддержания уровня местного иммунитета и обеспечения целостности эпителия влагалища.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нормальная экосистема влагалища служит первой линией защиты репродуктивных органов женщины от воспалительных заболеваний. Вместе с тем именно дисбиоз влагалища и вульвовагиниты как причины патологических выделений из половых путей являются наиболее частым поводом обращения пациентки к акушеру-гинекологу

амбулаторного звена. Учитывая полиэтиологичность вагинальных инфекций, при выборе лечебного средства предпочтение отдается комбинированным препаратам, как правило, включающим антибиотик, антимикотик и, нередко, глюкокортикостероид. Такой сложный состав, безусловно, способен охватить весь спектр возбудителей, однако при этом резко подавляются лактобациллярная флора и местный иммунитет, что способствует развитию рецидивов заболевания в течение 3–6 мес. Кроме того, столь широкое применение антибиотиков привело к развитию резистентности патогенной флоры, и все чаще антибиотики оказываются малоэффективными. В сложившейся ситуации на первые позиции выходят антисептики, обладающие таким же широким спектром действия, но к которым не развивается привыкание даже при длительном использовании. Наиболее изученным и доказавшим свою эффективность в акушерстве и гинекологии является антисептик хлоргексидин, отличительная черта которого заключается в высокой противомикробной способности сохранять нормальный уровень лактобацилл и не подавлять местный иммунитет. Поэтому все большее внимание врачей привлекает комбинированный препарат, в состав которого входят антисептик хлоргексидин и репаративный декспантенол, усиливающий репаративные процессы, что способствует восстановлению поврежденной при воспалении целостности слизистой оболочки влагалища и шейки матки. Проведенные в последние годы многочисленные рандомизированные и наблюдательные исследования убедительно доказали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость комбинированного препарата при лечении вульвовагинитов различной этиологии, а также дисбиоза влагалища как в репродуктивном, так и перименопаузальном и постменопаузальном периодах. Следует подчеркнуть, что в связи с доказанной безопасностью комбинации хлоргексидина и декспантенола это один из немногих препаратов для лечения вагинальных инфекций, в инструкции к которому отмечена возможность применения при беременности и кормлении.

Таким образом, уникальное сочетание современного антисептика и репаранта позволяет отнести этот комбинированный препарат к препаратам выбора при лечении дисбиоза влагалища и вульвовагинальных инфекций в репродуктивном, мено- и постменопаузальном периодах, а также во время беременности и лактации.

Благодарность

Редакция благодарит компанию STADA за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgements

The technical edition is supported by STADA AG.

Литература

1. Солтыс П.А., Селихова М.С. Микробиом репродуктивного тракта женщины и воспалительные заболевания органов малого таза. Якутский медицинский журнал. 2020;1(69):95–98. DOI: 10.25789/YMJ.2020.69.23.
2. Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2018;97(5):321–329.
3. Савичева А.М., Спасибова Е.В., Шалепо К.В. Исследование чувствительности клинических изолятов микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта женщин, к действующим веществам, входящим в состав препарата Депапентол. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(1):86–91. DOI: 10.17116/rosakush20191901192.

4. Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). Медицинский совет. 2020;3:17–23. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.
5. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А. и др. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита. Казанский медицинский журнал. 2017;98(1):27–34. DOI: 10.17750/KMJ2017-27.
6. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г., Берлев И.В. Особенности репродуктивного здоровья современных девочек-подростков (аналитический обзор). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015;2:63–72.
7. Путинцева О.Г., Веревкина Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: учебное пособие. Благовещенск; 2017.
8. Селихова М.С., Солтыс П.А., Смольянинов А.А. Лечение и профилактика рецидивирующих вульвовагинальных инфекций у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):58–65. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-58-64.
9. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
10. Palacios S., Nappi R.N., Bruyniks N. et al. The European vulvovaginal epidemiological survey: prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. Climacteric. 2018;21(3):286–291. DOI: 10.1080/13697137.2018.1446930.
11. Douders G.G., Ruban K., Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis. Curr Infect Dis Rep. 2015;17(5):477. DOI: 10.1007/s11908-015-0477-6.
12. Van Schalkwyk J., Yudin MH; INFECTIOUS DISEASE COMMITTEE. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. J Obstet Gynaecol Can. 2015;37(3):266–274. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30316-9.
13. Буданов П.В., Мусаев З.М., Асланов А.Г. Современные принципы терапии бактериального вагиноза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(2):58–62.
14. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Роль лактобактерий в восстановлении нормальной микрофлоры влагалища. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):126–134. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-126-132.
15. Клинические рекомендации МЗ РФ. Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2021.
16. Осипчук Д.О., Жилин А.В., Пастухова Т.П., Боронина Л.Г. Рациональное использование антимикробных препаратов в акушерской практике. Доктор.Ру. 2016;7(124):45–51.
17. Карапетян Т.Э., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И., Меджидова М.К. Современные представления и основные принципы лечения неспецифического вагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2012;1:24.
18. Селихова М.С., Смольянинов А.А. Новые возможности в лечении вагинальных инфекций. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2019;7(1(23)):75–78.
19. РОАГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2019.
20. Кузьмин В.Н. Антибиотикорезистентность в акушерстве и гинекологии как эпидемиологическая проблема современности. Лечащий врач. 2017;12:17–22.
21. Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Антибиотикорезистентность — проблема современности, поиск возможных решений в терапии ВЗОМТ. Медицинский совет. 2018;13:136–140. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-136-140.
22. Аполихина И.А., Эфендиева З.Н. Современные направления в лечении бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2019;12:193–196. DOI: 10.18565/aig.2019.12.193-196.
23. Workowski K.A., Bolan G.A. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1–137. PMID: 26042815.
24. Касихина Е.И. Хлоргексидин: обзор лечебных возможностей и потенциальных клинических показаний в практике акушера-гинеколога и венеролога. Акушерство и гинекология. 2013;4:4–9.
26. Рахматулина М.Р., Плахова К.И. Бактериальный вагиноз, ассоциированный с *Atorobium vaginae*. Современные принципы диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2012;3:88–92.
27. Кира Е.Ф., Гамирова Е.В., Гайтукиева Р.А., Белякина И.В. Результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности хлоргексидина и метронидазола при лечении бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2010;6:8–14.
28. Савичева А.М., Спасибова Е.В., Шалепо К.В. Исследование чувствительности *Streptococcus agalactiae*, выделенных из урогенитального тракта, к действующим веществам, входящим в состав препарата Депантол. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;6:96–100. DOI: 10.17116/rosakush201717696-100.
29. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019;8:150–159. DOI: 10.18565/aig.2019.8.150-158.
30. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. Акушерство и гинекология. 2012;2:86–89.
31. Роговская С.И., Теребнева Л.А., Подзолкова Н.М. Комплексная терапия заболеваний шейки матки с применением препаратов Депантол и Лавомакс. Акушерство и гинекология. 2014;10:95–103.
32. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012.
33. Ефимов Б.А., Тютюнник В.Л. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. РМЖ. 2008;16(1):18–22.
34. Депантол. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=06b06e72-e81e-4d0d-8d0c-db86478cb5f9&t= (дата обращения: 01.11.2021).
35. Селихова М.С., Абабекян Н.В. Рациональная терапия бактериального вагиноза у беременных перед родами. Доктор.Ру. 2020;19(6):36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35.
36. Селихова М.С., Вдовин С.В., Котовская М.В., Абабекян Н.В. Современные подходы к ведению родильниц с родовым травматизмом. Акушерство и гинекология. 2013;5:70–75.

References

- Soltys P.A., Selikhova M.S. The microbiome of the female reproductive tract and pelvic inflammatory disease. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2020;1(69):95–98 (in Russ.). DOI: 10.25789/YMJ.2020.69.23.
- Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2018;97(5):321–329.
- Savicheva A.M., Spasibova E.V., Shalepo K.V. Investigation of the susceptibility of clinical microbial isolates from the female urogenital tract to the active ingredients contained in Depanтол. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019;19(1):86–91 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191901192.
- Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review). Meditsinskiy совет. 2020;3:17–23 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.
- Radzinskiy V.E., Petrov Yu.A., Kalinina E.A. et al. Pathogenetic features of the macrotypes of chronic endometritis. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2017;98(1):27–34 (in Russ.). DOI: 10.17750/KMJ2017-27.
- Mikhaylin E.S., Ivanova L.A., Savitsky A.G., Berlev I.V. Features of reproductive health of modern adolescent girls (analytical review). Reproktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov. 2015;2:63–72 (in Russ.).
- Putintseva O.G., Verevkina E.V. Inflammatory diseases of the pelvic organs: a study guide. Blagoveshchensk; 2017 (in Russ.).
- Selikhova M.S., Soltys P.A., Smolyaninov A.A. Treatment and prevention of recurrent vulvovaginal infections in patients with pelvic inflammatory disease. Gynecology, obstetrics and perinatology. 2021;20(2):58–65 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-58-64.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.

10. Palacios S., Nappi R.N., Bruyniks N. et al. The European vulvovaginal epidemiological survey: prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018;21(3):286–291. DOI: 10.1080/13697137.2018.1446930.
11. Douders G.G., Ruban K., Bellen G. Selecting anti-microbial treatment of aerobic vaginitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(5):477. DOI: 10.1007/s11908-015-0477-6.
12. Van Schalkwyk J., Yudin MH; INFECTIOUS DISEASE COMMITTEE. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(3):266–274. DOI: 10.1016/S1701-2163(15)30316-9.
13. Budanov P.V., Musayev Z.M., Aslanov A.G. Modern principles of therapy of bacterial vaginosis. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2012;11(2):58–62 (in Russ.).
14. Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. The role of lactobacilli in restoring normal vaginal microbiota. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2021;20(2):126–134 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-126-132.
15. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Inflammatory diseases of the female pelvic organs. 2021 (in Russ.).
16. Osipchuk D.O., Zhilin A.V., Pastukhova T.P., Boronina L.G. Optimal use of antimicrobial agents in obstetric practice. *Doctor.Ru*. 2016;7(124):45–51 (in Russ.).
17. Karapetyan T.E., Tyutyunnik V.L., Mikhaylova O.I., Medzhidova M.K. Modern ideas and basic principles of treatment of nonspecific vaginitis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2012;1:24.
18. Selikhova M.S., Smolyaninov A.A. New opportunities in treatment of vaginal infections. *Obstetrics and gynecology. News. Views. Education*. 2019;7(1(23)):75–78 (in Russ.).
19. ROAG. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. 2019 (in Russ.).
20. Kuz'min V.N. Antibiotic resistance in obstetrics and gynecology as an epidemiological problem of our time. *Lechaschi vrach*. 2017;12:17–22 (in Russ.).
21. Lisicyna O.I., Khilkevich E.G. Antibiotic resistance — a modern global health problem, the search for possible solutions in treatment PID. *Medical council*. 2018;13:136–140 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-136-140.
22. Apolikhina I.A., Efendiyeva Z.N. Current trends in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstetrics and gynecology*. 2019;12:193–196 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.12.193-196.
23. Workowski K.A., Bolan G.A. Center for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015;64(RR-03):1–137. PMID: 26042815.
24. Kasikhina E.I. Chlorhexidine: a review of treatment options and potential clinical indications in the practice of an obstetrician-gynecologist and a venereologist. *Obstetrics and gynecology*. 2013;4:4–9 (in Russ.).
26. Rakhmatulina M.R., Plakhova K.I. Bacterial vaginosis associated with *Atopobium vaginae*. Modern principles of diagnostics and therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2012;3:88–92 (in Russ.).
27. Kira Ye.F., Gamirova Ye.V., Gaytukiyeva R.A., Belyakina I.V. Results of a randomized study of the efficacy and safety of chlorhexidine and metronidazole in the treatment of bacterial vaginosis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;6:8–14 (in Russ.).
28. Savicheva A.M., Spasibova E.V., Shalepo K.V. Investigation of the sensitivity of *Streptococcus agalactiae*, isolated from the urogenital tract, to the active substances included in the composition of Depantol. 2017;6:96–100 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201717696-100.
29. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Orazov M.R. et al. Results of a multicenter observational study: therapy of acute non-specific and mixed vaginitis in reproductive-aged patients. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;8:150–159 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.8.150-158.
30. Oboskalova T.A., Kononova I.N., Voroshilina E.S., Kuzina T.V. Efficiency of rehabilitation measures after destructive therapies in patients with uterine cervical pathology associated with papillomavirus infection. *Obstetrics and gynecology*. 2012;2:86–89 (in Russ.).
31. Rogovskaya S.I., Terebneva L.A., Podzolkova N.M. Complex therapy of diseases of the cervix with the use of drugs Depantol and Lavomax. *Obstetrics and gynecology*. 2014;10:95–103 (in Russ.).
32. Kira Ye.F. Bacterial vaginosis. M.: MIA; 2012 (in Russ.).
33. Yefimov B.A., Tyutyunnik V.L. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *RMJ*. 2008;16(1):18–22 (in Russ.).
34. Depantol. Instructions for the medical use of the medicinal product. (Electronic resource) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=06b06e72-e81e-4d0d-8d0c-db86478cb5f9&t= (access date: 01.11.2021) (in Russ.).
35. Selikhova M.S., Ababekyan N.V. Optimal treatment of bacterial vaginosis before delivery. *Doctor.Ru*. 2020;19(6):36–39 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35.
36. Selikhova M.S., Vdovin S.V., Kotovskaya M.V., Ababekyan N.V. Modern approaches to the management of puerperas with birth injuries. *Obstetrics and gynecology*. 2013;5:70–75 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Селихова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4393-6111.

Костенко Татьяна Ивановна — к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID ID 0000-0001-5203-3400.

Смолянинов Александр Александрович — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4113-0771.

Контактная информация: Селихова Марина Сергеевна, e-mail: selichovamarina@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.11.2021.

Поступила после рецензирования 30.11.2021.

Принята в печать 23.12.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Marina S. Selikhova — Dr. Sc. (Med.), Professor, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID ID 0000-0002-4393-6111.

Tatyana I. Kostenko — C. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID ID 0000-0001-5203-3400.

Aleksandr A. Smolyaninov — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID ID 0000-0002-4113-0771.

Contact information: Marina S. Selikhova, e-mail: selichovamarina@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 05.11.2021.

Revised 30.11.2021.

Accepted 23.12.2021.

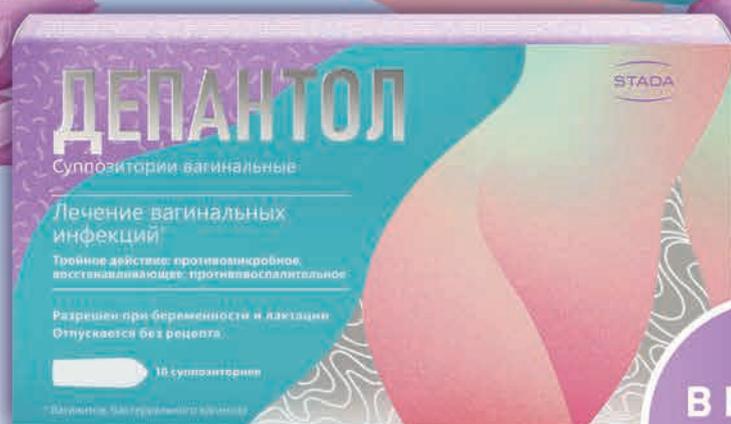
ДЕПАНТОЛ®

(хлоргексидин+декспантенол)

**Борется с большинством
видов вагинальных
инфекций без гормонов
и антибиотиков**

Тройное действие:

- 1 Противомикробное
- 2 Регенерирующее
- 3 Противовоспалительное



**В НОВОМ
ДИЗАЙНЕ**

**Разрешен во время
беременности и лактации**

Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Делпантол (хлоргексидин+декспантенол). Форма выпуска: суппозитории вагинальные: 16 мг+100 мг. Показания и применению: Для лечения острых и хронических вагинитов, бактериального вагиноза, эндо-/экзоцервицитов, истинных эрозий шейки матки специфической этиологии (в составе комплексной терапии). Профилактика инфекционно-воспалительных осложнений в акушерстве и гинекологии: перед оперативным лечением гинекологических заболеваний, перед родоразрешением, перед медицинским прерыванием беременности, перед внутриматочными обследованиями (в т.ч. гистероскопия, гистеросальпингография), перед установкой внутриматочного контрацептива. Для улучшения регенерации слизистой оболочки влагалища и шейки матки; после деструктивных методов лечения (в т.ч. диатермокоагуляция, криодеструкция, лазеродеструкция), в послеоперационном периоде; в послеродовом периоде. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: Интравагинально. Вводить по 1 суппозиторию 2 раза/сут в течение 7-10 дней. При необходимости возможно продление курса лечения до 20 дней. Побочные действия: возможны сыпь, зуд, в очень редких случаях (<0.0001%) - реакции повышенной чувствительности, включая тяжелые аллергические реакции и анафилаксию; возможно жжение. Срок годности: 2 года. Условия отпуска: без рецепта. Рег. номер: ЛСР-003902/07. За дополнительной информацией обращаться: АО «НИЖФАРМ», 603950 Нижний Новгород, ул. Салганская, д. 7, тел.: +7 (831) 279-80-88, факс: +7 (831) 430-72-28, e-mail: med@stada.ru.

STADA

ЗАБОТИМСЯ О ЗДОРОВЬЕ ЛЮДЕЙ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-46-50

Женская интимная гигиена как актуальное дополнение профилактики вульвовагинитов

И.Б. Манухин, Е.И. Манухина, И.Р. Сафарян, М.А. Овакимян

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Лидирующее место среди всех гинекологических заболеваний занимают воспалительные процессы органов малого таза. Формирование навыков интимной гигиены у пациенток является профилактикой воспалительных заболеваний органов женской репродуктивной системы. В вопросах интимного здоровья и личной гигиены большая ответственность ложится на врачей акушеров-гинекологов. В данной публикации рассматриваются вопросы формирования гигиенических навыков и интимной этики у женщин репродуктивного возраста, которые являются неотъемлемой частью профилактики вагинальных инфекций. Просветительная работа среди пациенток помогает сформировать надлежащие гигиенические навыки и максимально ответственно подходить к вопросу своего репродуктивного здоровья. Интимная гигиена помогает поддерживать здоровый слизистый барьер, необходимый для нормальной репродуктивной функции, и избежать вагинальных инфекций. Для гигиены интимной зоны рекомендуется использование специальных средств, поддерживающих нормальный уровень pH и естественную микрофлору влагалища, например средств на основе натуральной молочной кислоты. Молочная кислота способствует росту и восстановлению лактобактерий, благодаря чему содержащий ее гель может использоваться в качестве средства профилактики вагинального дисбиоза. Сбалансированный состав геля обеспечивает эффективную гигиену интимной зоны и предупреждает развитие вагинальных инфекций, его ежедневное использование способствует сохранению женского здоровья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женское здоровье, интимная гигиена, вагинальные инфекции, микрофлора влагалища, молочная кислота, pH влагалища, хлоргексидин, гель для интимной гигиены.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Манухин И.Б., Манухина Е.И., Сафарян И.Р., Овакимян М.А. Женская интимная гигиена как актуальное дополнение профилактики вульвовагинитов. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(1):46–50. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-46-50.

Female intimate hygiene is a relevant addition to prevent vulvovaginitis

I.B. Manukhin, E.I. Manukhina, I.R. Safaryan, M.A. Ovakimyan

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Pelvic inflammatory disease (PID) ranks first among gynecological disorders. Establishing intimate health prevents inflammatory diseases of the female reproductive system. Obstetricians and gynecologists are significantly responsible for maintaining intimate health and developing personal hygiene practices. This paper highlights intimate female health. The authors describe personal hygiene practices and intimate ethics in women of reproductive age. These habits are essential for preventing vaginal infections. Patient education contributes to the development of hygiene practices and helps take responsibility for reproductive health. Intimate hygiene maintains the healthy mucosal barrier required for normal reproductive function and prevents vaginal infections. Specific products maintaining normal pH and natural vaginal microflora (e.g., natural lactic acid-based) are recommended for intimate hygiene. Lactic acid favors the growth of Lactobacilli so that its gel can be used to prevent vaginal dysbiosis. The balanced composition provides effective hygiene of the intimate area and prevents vaginal infections. Daily use of gel is the key to intimate female health.

KEYWORDS: female health, intimate hygiene, vaginal infections, vaginal microflora, lactic acid, vaginal pH, chlorohexidin, intimate hygiene gel.

FOR CITATION: Manukhin I.B., Manukhina E.I., Safaryan I.R., Ovakimyan M.A. Female intimate hygiene is a relevant addition to prevent vulvovaginitis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(1):46–50 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-46-50.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из приоритетных направлений развития здравоохранения Российской Федерации являются медико-гигиенические мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни. К ним относится просветительная работа по формированию гигиенических навыков среди пациенток репродук-

тивного возраста в целях профилактики воспалительных заболеваний органов женской репродуктивной системы. Стоит отметить малую осведомленность женщин об этике интимного здоровья. Большая ответственность в отношении обсуждения и формирования правил личной гигиены у женщин ложится на врачей акушеров-гинекологов амбулаторного звена. Проведение просвети-

тельной работы позволяет сформировать правильные и адекватные гигиенические навыки у пациенток.

ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЙ ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС

Лидирующее место среди всех гинекологических заболеваний занимают воспалительные процессы органов малого таза. Наиболее часто встречаются воспалительные заболевания влагалища и наружных половых органов [1–3]. По данным мировой литературы, частота вульвовагинальной инфекции постоянно увеличивается, вульвовагиниты встречаются у 80–90% пациенток, а пик заболеваемости приходится на возраст 18–35 лет [1, 4–6]. Тенденция к повышению частоты встречаемости бактериального вагиноза, скорее всего, связана с ранним началом и активностью половой жизни пациенток и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции [7].

Вульвовагинальный инфекционный процесс представляет собой воспаление вульвы и влагалища. Симптомы, с которыми обращаются пациентки за гинекологической помощью, различны: неприятный запах, зуд, жжение, патологические выделения из половых путей, сухость во влагалище, раздражение в области наружных половых органов и слизистой оболочки влагалища, боли при половом контакте и мочеиспускании. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз являются самыми распространенными проявлениями вульвовагинита [8]. Одна из причин развития вульвовагинита — недостаточная интимная гигиена и, как следствие, нарушение микрофлоры влагалища [9]. Нарушение микрофлоры влагалища может быть вызвано абсолютными патогенами и/или условно-патогенными микроорганизмами. Симптомы вульвовагинита также могут быть связаны с воздействием различных аллергенов, например мыла (щелочной pH), средств интимной гигиены, содержащих отдушки и красители, и т. д. Воспалительные заболевания вульвы и влагалища ассоциированы с различными гинекологическими заболеваниями верхних отделов репродуктивной системы, так как восходящий путь инфицирования является основным при развитии воспалительных заболеваний органов малого таза, а также с различной акушерской патологией, такой как невынашивание беременности в различные сроки гестации и преждевременные роды [10, 11]. В связи с этим неотъемлемой частью работы специалистов амбулаторной практики становится просветительная работа среди женского населения по вопросам интимной гигиены, женского здоровья и профилактики нарушений микрофлоры влагалища, ведущих к расстройствам в сфере репродуктивного здоровья.

Влияние на микробиоценоз влагалища оказывают как внешние, так и внутренние факторы среды. Защитные механизмы препятствуют заселению патогенных микроорганизмов и проникновению инфекции в верхние отделы органов малого таза. Воспалительный процесс развивается в том случае, если происходит нарушение естественных механизмов защиты, уменьшается количество лактобактерий, меняется pH влагалища и создаются благоприятные условия для размножения патогенной микрофлоры. Попадая извне, инфекционные агенты прикрепляются к клеткам влагалищного эпителия, поэтому происходит дисбаланс между лактобактериями и патогенными микроорганизмами. В результате колонизации патогенных микроорганизмов возникает поврежде-

ние тканей, тем самым вызывая воспалительную реакцию в слизистых оболочках вульвы и влагалища [12, 13].

К барьерным механизмам на границе влагалища с внешней средой относятся мышцы промежности и тазового дна, образующие вульварное кольцо, которое способствует смыканию половой щели. Этому также способствуют бартолиновые железы, расположенные в преддверии влагалища и выделяющие секрет. Другим механизмом защиты является постоянное смывание эпителиальных клеток слизистой оболочки влагалища, активность смывания изменяется в связи с менструальным циклом, усиливаясь в его второй половине. Изменения эпителия во влагалище напрямую связаны с уровнем женских половых гормонов — эстрогенов. При достаточной выработке вагинальной слизи выведение патогенных микроорганизмов из влагалища значительно ускоряется [14, 15].

Для поддержания нормального микробиоценоза влагалища важную роль играют лактобактерии (палочки Дедерлейна). Лактобактерии составляют основной вид микрофлоры влагалища. Они способствуют образованию перекиси водорода и при ферментативном расщеплении гликогена образуют молочную кислоту. Молочная кислота снижает уровень pH до нормальных значений — 4,0–4,5. Кислая среда влагалища препятствует размножению патогенных микроорганизмов, тем самым являясь физиологическим защитным механизмом влагалища [14, 16]. При сохранении оптимальных условий влагалищной среды, достаточного количества лактобактерий и уровня pH 4,0–4,5 молочная кислота проявляет антимикробные свойства и подавляет размножение патогенной микрофлоры [12, 16].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Женская интимная гигиена — это комплекс правил по уходу за наружными половыми органами, целью которого является профилактика гинекологических заболеваний [17]. Рекомендуется использование именно тех средств, которые способствуют поддержанию нормального уровня pH и естественной микрофлоры влагалища, тем самым предотвращая ее нарушение. С учетом вышесказанного используемые средства по уходу за интимной зоной должны содержать в своем составе молочную кислоту, которая губительна для патологических микроорганизмов и необходима для поддержания благоприятной среды во влагалище. Стоит отметить, что большое количество женщин до сих пор в качестве средства гигиены используют мыло. Однако использование мыла меняет pH влагалища в щелочную сторону, раздражает ее слизистую оболочку и кожу вульвы, тем самым создавая условия для размножения бактерий, что провоцирует развитие вагинальной инфекции и вульвовагинального дерматита. Средства для интимной гигиены должны быть специально разработаны и протестированы на гипоаллергенность.

Королевский колледж акушерства и гинекологии (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) и комитет Ближнего Востока и Центральной Азии (Middle East and Central Asia, MECA) сформировали рекомендации по женской интимной гигиене, в которых показано

использование гипоаллергенных средств интимной гигиены на основе молочной кислоты для поддержания нормального уровня pH вульвы [18]. К таким средствам относится линейка гелей для интимной гигиены Дефемилема (STADA, Чешская Республика), которые разработаны и произведены в Европе в соответствии с международными стандартами. Каждое средство из этой линейки имеет свои особенности, но при этом в состав всех гелей входит натуральная молочная кислота, каждое обладает оптимальным для наружных половых органов pH. Линейка представлена следующими средствами [19]:

- ♦ гель с антибактериальными компонентами (pH 6,3, слабокислый, ближе к нейтральному).
- ♦ гель для чувствительной кожи (pH 5,6, слабокислый);
- ♦ гель для продолжительного чувства свежести (pH 5,3, слабокислый).

Как было сказано выше, использование обычного мыла для интимной гигиены приводит к нарушению pH и создает условия для размножения бактерий. Гели Дефемилема содержат натуральную молочную кислоту, которая сохраняет естественную микрофлору влагалища, восстанавливает и поддерживает оптимальный уровень pH. F. Murina et al. [20] провели двойное слепое контролируемое исследование, целью которого была оценка средств интимной гигиены с точки зрения поддержания оптимального pH и естественной микрофлоры вульвы и влагалища. Было показано, что средства на основе молочной кислоты безопасны и хорошо переносятся кожей вульвы и слизистой оболочкой влагалища, поддерживают оптимальное состояние pH среды и нормальную микрофлору влагалища. Молочная кислота способствует росту и восстановлению лактобактерий, благодаря чему гель может использоваться не только в качестве средства профилактики вагинального дисбиоза, но и для быстрого устранения неприятных симптомов, которые могут быть проявлением вагинальной инфекции. Учитывая, что для эффективного лечения вульвовагинита необходимо восстановление нормальной микрофлоры и сохранение кислой pH среды влагалища, а молочная кислота обладает защитными свойствами, гель на основе молочной кислоты можно использовать как дополнительное средство для лечения вульвовагинальной инфекции в сочетании с основным препаратом [21].

К ежедневному использованию рекомендован гель для продолжительного чувства свежести с эвгенолом, экстрактом шалфея и другими компонентами, которые помогают предотвратить рост бактерий, вызывающих неприятный запах. Из-за чувствительности кожи и слизистой наружных половых органов многие женщины испытывают дискомфорт и неприятные ощущения при использовании для интимной гигиены мыла, средств, содержащих красители. Гель для чувствительной кожи в своем составе содержит аллантоин, глицерин и пантенол, которые бережно очищают и успокаивают кожу интимной области, защищая ее от негативного воздействия внешних и внутренних факторов. Кроме того, пантенол оказывает регенерирующее воздействие на клетку кожи, снижает ее чувствительность, защищая от травматизации, а глицерин создает защитный барьер, тем самым увлажняя кожу интимной зоны, предотвращая сухость и шелушение.

Стоит обратить внимание на гель с антибактериальными компонентами. В его состав входит хлоргексидин, который останавливает рост условно-патогенных микро-

организмов, не влияя на рост лактобактерий. Гель с антибактериальными компонентами может использоваться при терапии вагинальных инфекций, а также для их профилактики до и после незащищенного полового акта, при менструации, во время беременности. Хлоргексидин устраняет зуд, раздражение и жжение в области наружных половых органов и слизистой оболочки влагалища. В 2020 г. было проведено клиническое исследование по изучению эффективности хлоргексидина при вагинальной инфекции, которое подтвердило высокую эффективность хлоргексидина как средства для лечения и профилактики вагинальной инфекции [22]. Принцип действия хлоргексидина заключается в том, что в естественной среде происходит диссоциация его солей, которые отрицательно влияют на оболочку патогенного микроорганизма, в результате чего меняется осмотическое давление в его клетке, происходит освобождение калия и фосфора, что способствует ее разрушению [23]. Учитывая вышесказанное, можно прийти к выводу, что хлоргексидин является альтернативным средством использованию антибиотиков. Так как молочная кислота поддерживает кислотность pH влагалища, местное применение гелей на основе молочной кислоты в сочетании с хлоргексидином обеспечивает высокую эффективность терапии вульвовагинальной инфекции и профилактику ее рецидива.

Линейка гелей Дефемилема одобрена экспертами и рекомендуется в качестве средства для ежедневного интимного ухода, а также при возникновении неприятных ощущений в области интимной зоны. Гели не содержат красителей и ароматизаторов, что делает их гипоаллергенными. Добавим, что беременность не является противопоказанием для их использования [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, надлежащая интимная гигиена с использованием специальных средств является залогом интимного здоровья женщин. Оптимальные компоненты и содержание молочной кислоты — это ключевые характеристики, которыми должно обладать средство для интимной гигиены, именно такое средство способствует мягкому очищению интимной зоны, не вызывая раздражения и сухости в области наружных половых органов и слизистой оболочки влагалища, поддерживает сбалансированную микрофлору и pH среды. Содержание хлоргексидина делает гель для интимной гигиены эффективным средством лечения и профилактики в отношении вульвовагинальной инфекции. Высокая эффективность геля объясняется защитной функцией молочной кислоты и бактерицидным действием хлоргексидина, разрушающим патогенные микроорганизмы, что положительно влияет на поддержание оптимального уровня pH среды и естественной микрофлоры. Ежедневное использование гелей на основе молочной кислоты обеспечивает эффективную гигиену интимной зоны и является профилактикой развития вагинальных инфекций.

Благодарность

Редакция благодарит компанию STADA за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgements

The technical edition is supported by STADA AG.

Литература

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
2. Tamarelle J., Thiébaud A.C.M., de Barbeyrac B. et al. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):35–47. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.019.
3. Прилепская В.Н., Абакарова П. Р., Донников А. Е. Вульвовагиниты смешанной этиологии и реальная клиническая практика. *Гинекология.* 2020;22(4):82–87. DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200307.
4. Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз. РОДВК. 2020.
5. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Малиновская В.В. Воспалительные заболевания репродуктивной системы женщины. М.; 2017.
6. De Carvalho N.S., Palú G., Witkin S.S. Mycoplasma genitalium, a stealth female reproductive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(2):229–234. DOI: 10.1007/s10096-019-03707-8.
7. Workowski K.A., Berman S., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. PMID: 26042815.
8. Itriyeva K. Evaluation of vulvovaginitis in the adolescent patient. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(7):100836. DOI: 10.1016/j.cppeds.2020.100836.
9. Romano M.E. Prepubertal Vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol.* 2020;63(3):479–485. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000536.
10. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G. et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect.* 2016;92(6):441–446. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052285.
11. Witkin S.S. The vaginal microbiome, vaginal antimicrobial defense mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG.* 2015;122(2):213–218. DOI: 10.1111/1471-0528.13115.
12. Ахметова М.Ю., Баряева О.Е., Флоренсов В.В. Особенности биоценоза влагалища у девочек-подростков в норме, с дисбиотическими нарушениями и при вульвовагините (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2021;17(4):39–50. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-39-50.
13. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. и др. Профиль экспрессии генов иммунного ответа во влагалище женщин при комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. *Гинекология.* 2017;19(3):49–54. DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.49-54.
14. Роговская С.И., Ших Е.В., Рябинкина Т.С. Способы поддержания физиологического баланса вагинального биотопа. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2018;3(47):60–65.
15. Селихова М.С., Углова Н.Д. К вопросу о женском интимном здоровье. *PMЖ. Мать и дитя.* 2019;2(1):40–43. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-40-43.
16. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Капильный В.А. Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения. *Consilium Medicum.* 2015;17(6):81–87.
17. Кохреидзе Н.А., Ануфриенко Э.Г., Боброва И.В., Миронова А.В. Интимная гигиена девочки-подростка: принципы, современные возможности и проблемы внедрения. *Педиатр.* 2014;5(3):42–45.
18. Chen Y., Bruning E., Rubino J., Eder S.E. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health (Lond).* 2017;13(3):58–67. DOI: 10.1177/1745505717731011.
19. Дефемилема. Инструкции по применению. (Электронный ресурс.) URL: <https://depantol.ru/assets/pdf/defemilema.pdf> (дата обращения: 3.10.2021).
20. Murina F., Caimi C., Felice R. et al. Characterization of female intimate-hygiene practices and vulvar health: A randomized double-blind controlled trial. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(10):2721–2726. DOI: 10.1111/jocd.13402.
21. РОАГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019.
22. Shahla M., Maryam Z., Firoozeh V. et al. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life.* 2021;14(2):250–256. DOI: 10.25122/jml-2019-0160.
23. Касихина Е.И. Хлоргексидин: обзор лечебных возможностей и потенциальных клинических показаний в практике акушера-гинеколога и венеролога. *Акушерство и гинекология.* 2013;4:4–9.

References

1. Gynecology: national guidelines. Savel'yeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. M.; GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).
2. Tamarelle J., Thiébaud A.C.M., de Barbeyrac B. et al. The vaginal microbiota and its association with human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma genitalium infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):35–47. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.019.
3. Prilepskaya V.N., Abakarova P.R., Donnikov A.E. Vulvovaginitis of mixed etiology and real clinical practice. *Gynecology.* 2020;22(4):82–87 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200307.
4. Clinical recommendations. Bacterial vaginosis. RODVK. 2020 (in Russ.).
5. Strizhakov A.N., Kagramanova Z.A., Malinovskaya V.V. Inflammatory diseases of the reproductive system of women. M.; 2017 (in Russ.).
6. De Carvalho N.S., Palú G., Witkin S.S. Mycoplasma genitalium, a stealth female reproductive tract. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(2):229–234. DOI: 10.1007/s10096-019-03707-8.
7. Workowski K.A., Berman S., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. PMID: 26042815.
8. Itriyeva K. Evaluation of vulvovaginitis in the adolescent patient. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2020;50(7):100836. DOI: 10.1016/j.cppeds.2020.100836.
9. Romano M.E. Prepubertal Vulvovaginitis. *Clin Obstet Gynecol.* 2020;63(3):479–485. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000536.
10. Haggerty C.L., Totten P.A., Tang G. et al. Identification of novel microbes associated with pelvic inflammatory disease and infertility. *Sex Transm Infect.* 2016;92(6):441–446. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052285.
11. Witkin S.S. The vaginal microbiome, vaginal antimicrobial defense mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *BJOG.* 2015;122(2):213–218. DOI: 10.1111/1471-0528.13115.
12. Akhmetova M.Yu., Baryayeva O.E., Florensov V.V. Features of normal vaginal biocenosis, with dysbiotic disorders and with vulvovaginitis in adolescent girls (literature review). *Pediatric and adolescent reproductive health.* 2021;17(4):39–50 (in Russ.). DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-39-50.
13. Pogosyan Sh.M., Mezhevitinova E.A., Abakarova P.R. et al. The profile of the expression of the immune response genes in the vagina of women in the complex therapy of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Gynecology.* 2017;19(3):49–54 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696_19.3.49-54.
14. Rogovskaya S.I., Shikh Ye.V., Ryabinkina T.S. Ways to maintain the physiological balance of the vaginal biotope. *Status Praesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak.* 2018;3(47):60–65 (in Russ.).
15. Selikhova M.S., Uglova N.D. Female intimate health. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(1):40–43. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-40-43 (in Russ.).
16. Kuznetsova I.V., Uspenskaya Yu.B., Kaptilny V.A. Vulvovaginal infections: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2015;17(6):81–87 (in Russ.).
17. Kokhraidze N.A., Anufrienko E.G., Bobrov I.V., Mironova A.V. Intimate hygiene of an adolescent girl: principles, modern opportunities and problem of introduction. *Pediatrician.* 2014;5(3):42–45 (in Russ.).
18. Chen Y., Bruning E., Rubino J., Eder S.E. Role of female intimate hygiene in vulvovaginal health: Global hygiene practices and product usage. *Womens Health (Lond).* 2017;13(3):58–67. DOI: 10.1177/1745505717731011.
19. Defemilema. Instructions for use. (Electronic resource.) URL: <https://depantol.ru/assets/pdf/defemilema.pdf> (access date: 3.10.2021) (in Russ.).
20. Murina F., Caimi C., Felice R. et al. Characterization of female intimate-hygiene practices and vulvar health: A randomized double-blind controlled trial. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(10):2721–2726. DOI: 10.1111/jocd.13402.
21. ROAG. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. M.; 2019 (in Russ.).
22. Shahla M., Maryam Z., Firoozeh V. et al. Chlorhexidine, clotrimazole, metronidazole and combination therapy in the treatment of vaginal infections. *J Med Life.* 2021;14(2):250–256. DOI: 10.25122/jml-2019-0160.
23. Kasikhina E.I. Chlorhexidine: a review of treatment options and potential clinical indications in the practice of an obstetrician/gynecologist and a venereologist. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;4:4–9 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Манухин Игорь Борисович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-9333-8024.

Манухина Екатерина Игоревна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-2576-4368.

Сафарян Ирма Романовна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-0724-6690.

Овакимян Марлен Артурович — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-5943-6269.

Контактная информация: Сафарян Ирма Романовна, e-mail: safairma@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.10.2021.

Поступила после рецензирования 29.10.2021.

Принята в печать 25.11.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Igor B. Manukhin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegateskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9333-8024.

Ekaterina I. Manukhina — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegateskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2576-4368.

Irma R. Safaryan — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegateskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0724-6690.

Marlen A. Ovakimyan — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegateskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5943-6269.

Contact information: Irma R. Safaryan, e-mail: safairma@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 06.10.2021.

Revised 29.10.2021.

Accepted 25.11.2021.

ДЕФЕМИЛЕМА

РЕКОМЕНДОВАНО
ЭКСПЕРТАМИ

ЛИНЕЙКА СРЕДСТВ ДЛЯ ИНТИМНОЙ ГИГИЕНЫ

Особый уход
за особенной
частью тела

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ



*косметическое средство

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-51-57

Практические рекомендации по консультированию беременных с носительством стрептококка группы В

А.А. Пащенко¹, Л.С. Джохадзе¹, Ю.Э. Доброхотова¹, Т.С. Котомина², А.Н. Ефремов²¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²Филиал № 1 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Интерпретация результатов анализа мазков с наличием стрептококка группы В (*S. agalactiae*), обнаруженного в различных титрах и выявленного на разных участках эпителия мочеполовой системы в зависимости от срока гестации, и дальнейший план наблюдения беременной с необходимостью антибактериального лечения вызывают много дискуссионных вопросов у практикующих врачей акушеров-гинекологов амбулаторного и стационарного звена. Доказано, что персистенция *S. agalactiae* у беременных, без своевременной антибактериальной терапии в родах с целью элиминации микроорганизма, достоверно ассоциирована с тяжелыми инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде (менингит, сепсис новорожденного). В статье представлен систематический обзор данных последних актуальных публикаций и проведен анализ действующих практических рекомендаций мировых профессиональных медицинских сообществ, касающихся вопросов колонизации стрептококка группы В мочеполовой системы у беременных. На основе полученных данных с целью оптимизации диагностики и стратегии медикаментозной терапии сформулированы практические рекомендации по ведению беременных с носительством *S. agalactiae* в зависимости от срока выявления и численности микроорганизма. Представлены принципы рациональной фармакотерапии таких беременных, в том числе в интранатальном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стрептококк группы В, *S. agalactiae*, GBS-колонизация, систематический обзор, бессимптомная бактериурия, рациональная фармакотерапия, беременные.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пащенко А.А., Джохадзе Л.С., Доброхотова Ю.Э. и др. Практические рекомендации по консультированию беременных с носительством стрептококка группы В. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):51–57. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-51-57.

Practical tips on counseling pregnant women with group B Streptococcus infection

A.A. Pashchenko¹, L.S. Dzhokhadze¹, Yu.E. Dobrokhotova¹, T.S. Kotomina², A.N. Efremov²¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Branch of the City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Interpretation of smears identified group B Streptococcus (*S. agalactiae*) in various titers in urogenital epithelium depending on gestation term and management of pregnant women requiring antibiotics are still disputable among inpatient and outpatient obstetricians and gynecologists. It was demonstrated that *S. agalactiae* persistence in pregnant women without timely antibacterial therapy during delivery to eliminate microbes is reliably associated with severe infectious complications in the early neonatal period (e.g., newborn meningitis or sepsis). This paper systematically reviews recent publications and analyzes current clinical guidelines of global professional medical associations on the colonization of the urogenital tract of pregnant women with group B Streptococcus. The authors provide recommendations on managing pregnant women with *S. agalactiae* infection depending on gestation terms and microbial count to improve the diagnosis and medical treatment algorithms. Principles of rational pharmacotherapy in these pregnant women (including those in the intranatal period) are addressed.

KEYWORDS: group B streptococcus, *S. agalactiae*, GBS colonization, systematic review, asymptomatic bacteriuria, rational pharmacotherapy, pregnant women.

FOR CITATION: Pashchenko A.A., Dzhokhadze L.S., Dobrokhotova Yu.E. et al. Practical tips on counseling pregnant women with group B Streptococcus infection. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):51–57 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-51-57.

ВВЕДЕНИЕ

В клинической практике врача акушера-гинеколога часто возникают проблемы, связанные с определением дальнейшей тактики после получения результата посева мочи с выявленным ростом колоний стрептококка группы В (*Streptococcus agalactiae*; group B streptococcus, GBS). В соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2020) диагноз «Бессимптом-

ная бактериурия» выставляется после получения повторных результатов посева мочи (не ранее чем через 2 нед. после первого анализа) с ростом колоний бактериальных агентов в количестве $>10^5$ в 1 мл средней порции мочи при отсутствии клинических симптомов [1], при этом отмечается, что антибактериальное лечение выявленной бактериурии снижает риск развития пиелонефрита, преждевременных родов (ПР) и задержки роста плода (ЗРП) [1, 2].

Учитывая доказанные риски *S. agalactiae*-ассоциированных инфекционных осложнений для будущего ребенка и самой беременной, нередко врач проявляет осторожность при дальнейшем выборе лабораторной и медикаментозной тактики у такой пациентки.

Обнаружение антигена *S. agalactiae* в 35–37 нед. беременности в отделяемом влагалища или цервикального канала, согласно отечественному протоколу «Нормальная беременность» (2020 г.), является абсолютным показанием к антибактериальной профилактике ранней неонатальной инфекции с началом регулярной родовой деятельности или при излитии околоплодных вод [1]. Однако вопрос о целесообразности применения антибактериальной терапии при обнаружении колоний *S. agalactiae* в моче у беременных в количествах $<10^5$ в 1 мл или на эпителии мочевого тракта в течение беременности остается до сих пор открытым.

Streptococcus agalactiae относится к β -гемолитическим грамположительным коккам, обладающим такими факторами вирулентности, как гемолизин и полисахаридная капсула, препятствующими фагоцитозу бактерий. Среди беременных отмечается зачастую бессимптомное ректовагинальное носительство *S. agalactiae* — условного патогена влагалищного микробиоценоза — с частотой встречаемости в европейской популяции от 16% до 22% [3] и преимущественной бактериальной колонизацией из желудочно-кишечного тракта. В 1970-х годах впервые была сформулирована гипотеза и доказана корреляция между перинатальной заболеваемостью, приводящей к ранней неонатальной смертности, и персистенцией *S. agalactiae* у беременных [4, 5]. Внедрение в акушерскую практику клинических рекомендаций по внутриутробной антибиотикопрофилактике снизило частоту неонатального сепсиса, обусловленного материнским носительством GBS, на 80% в США. Согласно статистическим данным Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) в отчете за 2016 г. частота развития в раннем неонатальном периоде менингита и сепсиса, обусловленных бактериальными агентами из группы β -гемолитических грамположительных *S. agalactiae*, составила 0,22 случая на 1000 родоразрешений, исключая родоразрешения мертвым плодом [6, 7].

S. AGALACTIAE КАК ПРЕДИКТОР РАЗВИТИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, ХОРИАМНИОНИТА И ПР

Инфекция мочевыводящих путей является одной из самых распространенных экстрагенитальных патологий у беременных [8]. Частота бессимптомной бактериурии на фоне беременности определяется на уровне от 2% до 10% [7–11]. Актуальные отечественные клинические рекомендации по лабораторно-инструментальному скринингу нормальной беременности предписывают проводить однократное микробиологическое (культуральное) исследование средней порции мочи на бактериальные патогены с целью выявления бессимптомной бактериурии после 14 нед. гестации [1].

Отсутствие своевременной антибактериальной фармакотерапии бессимптомной бактериурии в 35% случаев приводит к развитию острого инфекционного процесса — пиелонефрита беременных [7, 11, 12]. В клинической практике диагноз «Пиелонефрит беременных» выставляется

на основании положительного результата посева мочи на бактериальные патогены, наличия выраженной лихорадки с ознобом и усиленным потоотделением, жалоб на боль в пояснице с иррадиацией по ходу мочеточника в область бедра или живот и спину, тошноту/рвоту, болезненность при пальпации костовертебрального угла, а также при положительном симптоме Пастернацкого. Преобладающим бактериальным агентом, инициирующим острый инфекционный процесс в мочевыводительном тракте беременных, является *Escherichia coli*; колонии *S. agalactiae* идентифицируются в среднем в 2,1–30% случаев бессимптомной бактериурии беременных [7, 13].

Наличие *S. agalactiae* в посеве мочи можно рассматривать как маркер колонизации аногенитальной области беременной, что ассоциируется с риском инфицирования околоплодных вод, плаценты и/или децидуальной оболочки и развития хориоамнионита, или внутриамниотической инфекции [14]. *S. agalactiae* — наиболее распространенный бактериальный агент, ассоциированный с развитием хориоамнионита, диагностируемого на основании гипертермической реакции у пациентки, жалоб на болезненность в области беременной матки, симптомов тахикардии беременной и плода (учащение базального ритма КТГ-кривой), гнойных выделений из шейки матки и данных лабораторного анализа крови с нейтрофильным лейкоцитозом и повышением уровня С-реактивного белка [14, 15].

Впервые связь бессимптомной бактериурии, обусловленной наличием колоний *S. agalactiae* в моче, с риском развития ПР была описана E. Kass et al. в 1960 г. [16]. Впоследствии данную гипотезу в своих исследованиях развивали M. Mølle et al. [17], утверждая, что преждевременный разрыв плодных оболочек и ПР чаще встречаются в группе пациенток — носителей GBS. Однако дальнейшие исследования P. Meis et al. [18] с корректировкой демографических факторов и дополнительной статистической обработкой данных выявили отсутствие достаточных статистически значимых доказательств взаимосвязи бессимптомной бактериурии с наличием GBS-колоний и более высоким риском развития ПР.

Ранее опубликованные исследования по данной проблеме способствовали формированию практики нерациональной фармакотерапии бессимптомных беременных с носительством GBS незначительной концентрации в посевах мочи во многих международных научных сообществах [19].

С целью оптимизации и разработки научно обоснованной программы консультирования беременных с ректовагинальным носительством *S. agalactiae*, подходов к лабораторной диагностике и стратегии медикаментозной терапии в отечественной акушерско-гинекологической практике нами проведен поиск медицинских публикаций в базах MEDLINE, CINAHL, PubMed, Embase и Кохрейновской библиотеке. Критериями отбора являлись: публикации на английском языке за 2015–2020 гг., в которых представлены результаты рандомизированных контролируемых исследований, систематические обзоры с метаанализом или без такового; рекомендации по медикаментозной терапии и исследования, посвященные взаимосвязи между *S. agalactiae*-ассоциированной бактериурией и устойчивостью к антибиотикам. Использовались следующие поисковые термины: стрептококковая инфекция, *Streptococcus agalactiae*, бактериурия, беременность, резистентность к антибиотикам, материнская и неонатальная заболеваемость и смертность.

Критериям отбора удовлетворяли 9 статей [12, 13, 20–26] (см. таблицу).

Обзор литературы проведен нами в целях разработки оптимальной тактики ведения (наблюдения и лечения) беременных — носителей *S. agalactiae* в зависимости от концентрации бактериального агента в посевах мочи. Анализ клинических рекомендаций международных и национальных медицинских сообществ показал различные подходы к диагностике и лечению бессимптомной бактериурии, ассоциированной с наличием колоний *S. agalactiae* [6, 11]. Ранее опубликованные научные исследования в целом поддерживали стратегию антибактериальной терапии пациенток — носителей *S. agalactiae* в любой концентрации и на любом сроке беременности для снижения материнской

и неонатальной заболеваемости и смертности [16, 17, 27], но при этом отмечался факт повторной колонизации GSB эпителия мочеиспускательного канала у большинства беременных в течение короткого времени после полной его элиминации [20].

Представленные нами актуальные данные из новейших ретроспективных и проспективных исследований, проведенных с дополнительной статистической обработкой и контролем ошибок конфаундинга, не продемонстрировали достоверно значимой связи риска ПР, более высокой частоты развития пиелонефрита и послеродового эндометрита у беременных с бактериурией, ассоциированной только с наличием колоний *S. agalactiae* при отсутствии других бактериальных агентов [24–26]. J. Henderson et al. [10] в своих

Таблица. Краткая характеристика результатов исследований [12, 13, 20–26]

Table. Brief characteristics of studies and their principal results [12, 13, 20–26]

Автор, год Author(s), year	Дизайн исследования Study design	Результаты, клинические рекомендации Results, recommendations
Smail F.M. et al., 2015. Updated in 2019 [12]	Систематический обзор 15 рандомизированных контролируемых исследований (n=2000)	Статистически незначимые доказательства снижения рисков развития осложнений в когорте беременных, которым был проведен курс антибиотикотерапии в связи с наличием GBS в посевах мочи: пиелонефрит: 2015 г.: относительный риск (ОР) 0,23 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,13–0,41), 2019 г.: ОР 0,24 (95% ДИ 0,13–0,41), 12 исследований (n= 2017); ПР: 2015 г.: ОР 0,27 (95% ДИ 0,11–0,62), 2019 г.: ОР 0,34 (95% ДИ 0,13–0,88), 3 исследования (n=327); низкая масса тела детей при рождении: 2015 г.: ОР 0,64 (95% ДИ 0,45–0,93), 2019 г.: ОР 0,64 (95% ДИ 0,45–0,93), 6 исследований (1437 новорожденных)
Ahmad S. et al., 2015 [13]	Проспективное когортное исследование в Саудовской Аравии (n=3863)	Профилактика GBS-ассоциированных осложнений должна проводиться во время беременности при первом скрининге, материал — посев мочи на выявление бессимптомной бактериурии. Частота выявления GBS в посевах мочи — 2,1%. Наличие GBS в посевах мочи в 84,2% случаев ассоциировалось с циститом и в 15,8% — с пиелонефритом
Bianchi-Jassir F. et al., 2017 [20]	Систематический обзор и метаанализ 45 исследований (n=269 191)	Риск ПР ассоциирован с колонизацией мочевого канала <i>S. agalactiae</i> , в группе беременных с выделением <i>S. agalactiae</i> в моче риск ПР выше. Результаты могут быть искажены ошибкой конфаундинга, так как влияние многих других факторов в ряде исследований не рассматривалось. ОР 1,21 (95% ДИ 0,99–1,48) — для когортных и кросс-секционных исследований. ОР 1,85 (95% ДИ 1,24–2,77) — для исследований «случай — контроль». ОР 1,98 (95% ДИ 1,45–2,69) — для когортных исследований
Kram J.J. et al., 2016 [21]	Ретроспективное исследование с переменным анализом в Восточном Висконсине (n=99 305)	Выявлена связь между демографическими и географическими данными и ранней неонатальной смертностью среди детей, рожденных от матерей с GBS-носительством. Распространенность GBS-носительства среди беременных всех этнических групп — 22,3%, среди беременных афроамериканок — 34,1%, среди беременных белых американок — 20,1%. Показатель ранней неонатальной смертности при GBS-носительстве у матери — 5,7 на 1000 родоразрешений
Perez-Moreno M.O. et al., 2017 [22]	Проспективное когортное исследование (n=608)	Бактериурия беременных с выявленными в посевах мочи <i>S. agalactiae</i> достоверно связана с риском внутриутробной колонизации плода независимо от титра <i>S. agalactiae</i> (чувствительность — 41%, специфичность — 94,7%, выявленная бактериурия с GBS в любых концентрациях в 59,3% случаев ассоциирована с GBS-колонизацией плода, невыявленная бактериурия с GBS в 89,5% случаев достоверно связана с отсутствием внутриутробной GBS-колонизации плода). Внутриутробная колонизация плода GBS обнаружена у беременных с отрицательным результатом ректовагинального мазка (чувствительность — 76,9%, специфичность — 95,4%, положительный результат в 76,9% случаев беременностей с GBS-колонизацией плода, отрицательный результат у 95,4% исследуемых с GBS-колонизацией плода)
Köves B. et al., 2017 [23]	Систематический обзор и метаанализ 50 исследований (n=7088)	Антибактериальная терапия бактериурии с выявленным в посевах мочи <i>S. agalactiae</i> в любом титре во время беременности уменьшает риск ПР и рождение маловесных детей. Преждевременные роды: ОР 0,58 (95% ДИ 0,36–0,94), n=854. Низкая масса тела детей при рождении: ОР 0,34 (95% ДИ 0,18–0,66), n=1689. Авторы отмечают низкое качество доказательной базы данного исследования

Таблица (продолжение). Краткая характеристика результатов исследований [12, 13, 20–26]
Table (continued). Brief characteristics of studies and their principal results [12, 13, 20–26]

Автор, год Author(s), year	Дизайн исследования Study design	Результаты, клинические рекомендации Results, recommendations
Khalil M.R., et al., 2019 [24]	Популяционное ретроспективное когортное исследование (n=34 285): I группа (n=249) — беременные с выявленным при посеве мочи GBS; II группа (n=5765) — беременные без бактериурии; III группа (n=28 271) — пациентки, которым не проводилось исследование посева мочи на бактериурию во время гестации	Не обнаружено достоверной связи между бактериурией беременных с выявленным в посеве мочи GBS и риском ПР: ОР 0,89 (95% ДИ 0,5–1,04). Статистический контроль с поправкой на потенциальные конфаундеры не выявил ассоциации ПР с наличием колоний GBS в моче беременных. Скорректированные показатели: ОР 0,99 (95% ДИ 0,6–1,6). Авторы заявляют, что результаты предыдущих исследований могли быть скомпрометированы наличием в выборке беременных с высоким риском невынашивания беременности
Khalil M.R. et al., 2018 [25]	Проспективное обсервационное исследование (n=902)	Бактериурия с наличием GBS в посеве мочи может привести к колонизации влажной эпителии у беременных, однако не может являться достоверным скрининговым маркером и предиктором развития ранней неонатальной GBS-ассоциированной инфекции у новорожденных. Прогностическая ценность бактериологического посева мочи с выявленными колониями GBS в сроке 35–37 нед. беременности при определении риска развития GBS-ассоциированной инфекции в раннем неонатальном периоде: 35% при показателях <10 ⁴ КОЕ/мл; 70% при показателе 10 ⁴ КОЕ/мл; 67% при показателях >10 ⁴ КОЕ/мл
Edwards J.M. et al., 2019 [26]	Ретроспективное когортное исследование (n=60 029)	Сравнение группы беременных с выявленной GBS-бактериурией и группы беременных без бактериурии не выявило статистически значимых различий в частоте выявления ПР, эндометрита, пиелонефрита и сепсиса. Частота встречаемости GBS в посеве мочи у беременных 21,6%. Хориоамнионит: ОР 0,76 (95% ДИ 0,66–0,87). ПР: ОР 0,49 (95% ДИ 0,45–0,53)

последних публикациях обращают внимание на индивидуальный для каждой женщины микробиом, обусловленный условно-патогенной флорой влагалища, и его протективную роль как для беременной, так и для новорожденного.

Обновленные рекомендации ACOG и Американского общества инфекционных заболеваний предписывают назначение антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии с концентрацией бактериальных агентов не менее 10⁵ КОЕ/мл [2, 28–30], что полностью совпадает с актуальными отечественными рекомендациями [1].

Учитывая результаты систематического обзора новейших публикаций и анализа действующих клинических рекомендаций различных мировых медицинских сообществ, мы разработали практическое руководство по консультированию беременных с GBS-колонизацией мочевого канала системы в разных клинических ситуациях для врачей акушеров-гинекологов амбулаторного и стационарного звена.

Клиническая ситуация № 1

Выявление при микробиологическом исследовании отделяемого влагалища или цервикального канала методом ПЦР в реальном времени колоний *S. agalactiae*.

1. Не требует антибактериального лечения на момент выявления у бессимптомных пациенток.

Комментарий. *S. agalactiae* относится к условно-патогенным факультативно-анаэробным микроорганизмам влагалищного и кишечного микробиоценоза. Медикаментозное лечение при положительных результатах микробиологических исследований (посевов) у пациенток с отсутствием жалоб и клинической симптоматики является ошибочной стратегией, кроме того, увеличивает риск антибиотикорезистентности.

Этиотропная медикаментозная терапия назначается только в случае симптомов бактериального или смешанного вагиноза, обусловленного в том числе наличием колоний *S. agalactiae* и других бактериальных агентов, с целью купирования симптомов и снижения риска ПР. Основные симптомы бактериального/смешанного вагиноза при наличии преимущественно анаэробной патогенной флоры: зуд и жжение во влагалище, обильные выделения из половых путей с неприятным запахом, «ключевые» клетки в мазках, уменьшение значений pH во влагалище и снижение числа лактобактерий.

2. Необходимо зафиксировать результаты микробиологического исследования/посева как носительство колоний *S. agalactiae* во время беременности в обменной карте пациентки.

Комментарий. Даже однократный анамнестический задокументированный факт наличия колоний *S. agalactiae* в мочеполовом тракте у беременной свидетельствует о носительстве β-гемолитического стрептококка с риском интранатального инфицирования и является показанием к антибиотикопрофилактике в родах или при излитии околоплодных вод с целью снижения перинатальной смертности.

3. Проведение вагинально-ректального скрининга в период между 35-й и 37-й неделями является обязательным.

Комментарий. В рекомендациях ACOG допускается проведение вагинально-ректального скрининга в период между 36 0/7 и 37 6/7 неделями, если в течение беременности уже выделялись колонии *S. agalactiae* в отделяемом влагалища или цервикального канала и была проведена антибактериальная профилактика внутриутробной инфекции с началом регулярной родовой деятельности [30].

4. Показано проведение антибиотикопрофилактики в родах.

Комментарий. Учитывая документально зафиксированное наличие колоний *S. agalactiae* в отделяемом влагалища или цервикального канала, для этой группы беременных обязательно назначение антибактериальной профилактики внутриутробной инфекции с началом регулярной родовой деятельности или при излитии околоплодных вод с целью снижения перинатальной смертности [29, 30].

Антибиотикопрофилактику в родах следует проводить даже после полного курса антибактериального лечения *S. agalactiae*-ассоциированных инфекций во время беременности, так как доказан факт повторной реколонизации мочеполового тракта после антибактериального воздействия уже через несколько дней.

Клиническая ситуация № 2

Выявление в посевах мочи колоний *S. agalactiae* в любом титре.

Повторное взятие посева мочи через 2 нед. с момента первого анализа.

1. Повторное выявление в посевах мочи клинически значимой концентрации бактериальных агентов, в том числе колоний *S. agalactiae* (10^5 и более в 1 мл средней порции мочи).

а. Выставляется диагноз «Бессимптомная бактериурия».

Комментарий. В соответствии с клиническими рекомендациями «Нормальная беременность» (2020), диагноз «Бессимптомная бактериурия» выставляется после получения повторного посева мочи с ростом колоний бактериальных агентов в количестве $>10^5$ в 1 мл средней порции мочи (в том числе при наличии в моче *S. agalactiae* и/или других бактериальных агентов, например *E. coli*) при отсутствии клинических симптомов.

Диагноз «Бессимптомная бактериурия» — абсолютное показание к назначению антибактериальной терапии с целью профилактики возможного развития пиелонефрита, ПР и ЗРП [12]. Однако следует отметить, что наличие только одного вида колоний *S. agalactiae* в моче даже в клинически значимых количествах ($>10^5$ в 1 мл средней порции мочи) не требует увеличения дозы и кратности приема антибактериальных препаратов больше стандартного недельного курса [24–26].

б. Проведение вагинально-ректального скрининга в период между 35-й и 37-й неделями беременности, так как в течение беременности уже отмечалось выделение колоний *S. agalactiae* в моче либо отделяемом влагалища или цервикального канала.

с. Показано проведение антибиотикопрофилактики в родах.

Комментарий. Несмотря на проведение полного курса антибактериальной терапии бессимптомной бактериурии, повторная реколонизация мочеполового тракта *S. agalactiae* в небольшом количестве может происходить в течение нескольких дней, поэтому обязательным для этой группы беременных является назначение антибактериальной профилактики внутриутробной инфекции с началом регулярной родовой деятельности или при излитии околоплодных вод с целью улучшения перинатальных исходов [29, 30].

2. Обнаружение в первичном или повторном посевах мочи через 2 нед. низкой концентрации *S. agalactiae* и других бактериальных агентов (менее 10^5 в 1 мл средней порции мочи или менее 100 000 КОЕ/мл).

а. Диагноз «Бессимптомная бактериурия» неправомерен, и антибактериальная терапия на момент выявления в посевах мочи у беременных клинически незначимой концентрации *S. agalactiae* и других бактериальных агентов нецелесообразна.

Комментарий. Наличие бактериурии с низкой концентрацией колоний *S. agalactiae* (менее 10^5 в 1 мл средней порции мочи или менее 10^5 КОЕ/мл) указывает на материнскую аногенитальную колонизацию мочевыделительного тракта.

Учитывая низкую частоту возникновения пиелонефрита беременных, достоверно незначительный риск развития ПР, хориоамнионита и послеродового эндометрита, ассоциированных с наличием *S. agalactiae* в посевах мочи в низких концентрациях (менее 10^5 в 1 мл средней порции мочи или менее 100 000 КОЕ/мл), проведение терапии в этой клинической ситуации является нерациональным и увеличивает риск формирования резистентности к основным группам антибиотиков [10, 24–26, 31, 32].

б. Необходимо документально зафиксировать результаты посева мочи беременной как носительство колоний *S. agalactiae* во время беременности в обменной карте пациентки.

с. Проведение вагинально-ректального скрининга в период между 35-й и 37-й неделями беременности, так как в течение беременности уже отмечалось выделение колоний *S. agalactiae* в моче либо отделяемом влагалища или цервикального канала.

д. Показано проведение антибиотикопрофилактики в родах с началом регулярной родовой деятельности или при излитии околоплодных вод с целью снижения перинатальной смертности [29, 30].

Клиническая ситуация № 3

Обнаружение антигена стрептококка группы В (*S. agalactiae*) в 35–37 нед. беременности в отделяемом влагалища или цервикального канала.

1. Абсолютное показание к антибиотикопрофилактике с началом родовой деятельности или при излитии околоплодных вод.

Комментарий. При отсутствии в обменной карте анамнестических данных о выявлении колоний *S. agalactiae* в мочеполовом тракте во время беременности проводится скрининг на выявление антигена стрептококка группы В (*S. agalactiae*) в отделяемом цервикального канала и/или содержимом влагалища в 35–37 нед. беременности, согласно отечественным клиническим рекомендациям [1].

2. При положительном скрининге провести антибиотикопрофилактику с началом родовой деятельности или при излитии околоплодных вод с целью снижения перинатальной смертности.

Комментарий. В случае отсутствия в обменной карте пациентки анамнестических данных о выявлении колоний *S. agalactiae* в мочеполовом тракте во время беременности и данных о результатах выявления антигена стрептококка группы В (*S. agalactiae*) в 35–37 нед. беременности, а также при отсутствии предшествующего скрининга (например, срок беременности менее 35 нед.) следует провести экспресс-тест на выявление антигена *S. agalactiae* в приемном отделении стационара с началом регулярной родовой деятельности или при излитии околоплодных вод для решения вопроса о проведении антибиотикопрофилактики.

При запланированном оперативном родоразрешении и отсутствии данных о выявлении колоний *S. agalactiae*

в течение беременности результаты скрининга на выявление антигена стрептококка группы В (*S. agalactiae*) в 35–37 нед. гестации в отделяемом влагалища и цервикально-го канала могут быть необходимы для врача-неонатолога в целях дифференциальной диагностики инфекционных заболеваний в раннем неонатальном периоде.

Принципы рациональной фармакотерапии беременных с носительством *S. AGALACTIAE*

Для фармакотерапии беременных с носительством *S. agalactiae* используются β-лактамы антибиотики из группы полусинтетических пенициллинов. При отягощенном аллергологическом анамнезе с возникновением реакций гиперчувствительности к антибиотикам пенициллинового ряда требуется посев с определением чувствительности колоний *S. agalactiae* к антимикробным препаратам второй линии.

Комментарий. В клинической практике чаще всего в качестве препарата выбора используют антибиотики из группы защищенных пенициллинов: комбинацию полусинтетического β-лактама антибиотика и ингибитора β-лактамазы (ампициллин + сульбактам). Назначение комбинации ампициллин + клавулановая кислота возможно только после 34 нед. гестации из-за риска возникновения некротического энтероколита, обусловленного воздействием клавулановой кислоты на энтероциты плода в этом сроке беременности.

К препаратам второй линии относятся цефалоспорины I поколения или клиндамицин из группы линкозамидов. Учитывая рост резистентности к антибактериальным препаратам из группы цефалоспоринов и линкозамидов, можно назначать нитрофурантоин во II и III триместрах до 36 нед. гестации вследствие возрастающих рисков развития неонатальной желтухи у новорожденных при приеме препарата за 7 сут до родоразрешения [1, 31, 32].

Интранатальная антибиотикопрофилактика у пациенток с носительством колоний *S. AGALACTIAE* в мочеполовом тракте

С целью антибактериальной профилактики внутриутробной инфекции с началом регулярной родовой деятельности или при излитии околоплодных вод назначают препараты первой или второй линии внутривенно каждые 6–8 ч, при этом первая доза препарата вводится в двукратной дозировке (при внутривенном введении антибиотиков концентрация колоний β-гемолитического стрептококка на эпителии мочеиспускательного тракта резко снижается в течение примерно 2 ч).

Внутриутробная антибиотикопрофилактика является основной стратегией снижения риска развития стрептококковой инфекции в неонатальном периоде. В настоящее время ведется разработка мультивалентной полисахаридной белковой конъюгированной вакцины, которая, возможно, станет альтернативой первичной внутриутробной антибиотикопрофилактике ранней неонатальной инфекции и улучшит перинатальные исходы [32].

Принципы рациональной фармакотерапии пациенток с бессимптомной бактериурией

В 2016 и 2018 гг. ВОЗ выпустила рекомендации по 7-дневному режиму приема антибиотиков для всех беременных, имеющих бессимптомную бактериурию с целью

предупреждения резистентности к фармакотерапии, риска ПР и низкой массы тела новорожденных. Рекомендации ВОЗ были основаны на данных обзора библиотеки Кохрейна, который включал 14 исследований с участием более 2000 человек с концентрацией бактериальных агентов более 10^5 в средней порции мочи [12]. Наличие в моче только одного вида колоний — *S. agalactiae* — в клинически значимых количествах ($>10^5$ в 1 мл средней порции мочи) не требует увеличения дозы и кратности приема антибактериальных препаратов больше стандартного недельного курса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бессимптомное ректовагинальное носительство *S. agalactiae* у беременных достоверно ассоциировано с тяжелыми инфекционными осложнениями в раннем неонатальном периоде (менингит, сепсис новорожденного), поэтому требуется четкий взвешенный подход к ведению таких женщин, который обеспечил бы рождение здоровых детей и не увеличивал бы риски, связанные с ростом антибиотикорезистентности *S. agalactiae*, при условии неизбежной повторной колонизации мочеполовой системы через несколько дней после введения антибиотиков. Проведенный нами анализ действующих клинических рекомендаций мировых профессиональных медицинских сообществ нашел отражение в представленных в настоящей статье практических рекомендациях, посвященных оптимальной тактике наблюдения и лечения беременных — носителей *S. agalactiae* в отечественной практике врача акушера-гинеколога.

Литература/References

1. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. 2020. [Clinical guidelines. Normal pregnancy. 2020 (in Russ.).]
2. Puopolo K.M., Baker C.J. Group B streptococcal infection in neonates and young infants. UpToDate. Retrieved Dec 20, 2020 (Electronic resource.) URL: www.uptodate.com/contents/group-b-streptococcal-infection-in-neonates-and-young-infants (access date: 03.15.2021).
3. Kwatra G., Cunnington M.C., Merrall E. et al. Prevalence of maternal colonisation with group B Streptococcus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(9):1076–1084. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30055-X.
4. Anthony B.F., Okada D.M., Hobel C.J. Epidemiology of group B Streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis.* 1978;137(5):524–530. DOI: 10.1093/infdis/137.5.524.
5. Anthony B.F., Okada D.M., Hobel C.J. Epidemiology of the group B streptococcus: maternal and nosocomial sources for infant acquisitions. *J Pediatr.* 1979;95(3):431–436. DOI: 10.1016/S0022-3476(79)80530-2.
6. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease — revised guidelines from CDC, 2010 and again 2019. *Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).* 2019.
7. Phares C.R., Lynfield R., Farley M.M. et al. Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA.* 2008;299(17):2056–2065. DOI: 10.1001/jama.299.17.2056.
8. Curtiss N., Meththananda I., Duckett J. Urinary tract infection in obstetrics and gynaecology. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2017;27(9):261–265. DOI: 10.1016/j.ogrm.2017.06.006.
9. Anderson B.L., Simhan H.N., Simons K.M., Wiesenfeld H.C. Untreated asymptomatic group B streptococcal bacteriuria early in pregnancy and chorioamnionitis at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):524.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.01.006.
10. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Sep. Report No.: 19–05252-EF-1. PMID: 31573774.
11. Moore A., Doull M., Grad R. et al. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ.* 2018;190(27):E823–E830. DOI: 10.1503/cmaj.171325.

12. Smaill F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(11). DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub4.
13. Ahmad S. Asymptomatic group B streptococcal bacteriuria among pregnant women in Saudi Arabia. *Br J Biomed Sci.* 2015;72(3):135–139. DOI: 10.1080/09674845.2015.11666810.
14. King T.K., Brucker M.C., Kriebs J.M., Fahey J.O. *Varney's Midwifery.* 5th ed. Burlington, MA: Jones & Bartlet Learning; 2015.
15. Tevdorashvili G., Tevdorashvili D., Andghuladze M., Tevdorashvili M. Prevention and treatment strategy in pregnant women with group B streptococcal infection. *Georgian Med News.* 2015;(241):15–23. PMID: 25953932.
16. Kass E.H. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med.* 1960;105:194–198. DOI: 10.1001/archinte.1960.00270140016003.
17. Møller M., Thomsen A.C., Borch K. et al. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet.* 1984;2(8394):69–70. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)90242-3.
18. Meis P.J., Michielutte R., Peters T.J. et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(2):597–602. DOI: 10.1016/0002-9378(95)90288-0.
19. Aungst M., King J., Steele A., Gordon M. Low colony counts of asymptomatic group B streptococcus bacteriuria: a survey of practice patterns. *Am J Perinatol.* 2004;21(7):403–407. DOI: 10.1055/s-2004-835310.
20. Bianchi-Jassir F., Seale A.C., Kohli-Lynch M. et al. Preterm birth associated with group B streptococcus maternal colonization worldwide: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;65(suppl 2):S133–S142. DOI: 10.1093/cid/cix661.
21. Kram J.J., Baumgardner D.J., Vander Wyst K.B., Lemke M.A. Geographic distribution of maternal group B streptococcus colonization and infant death during birth hospitalization: eastern Wisconsin. *J Patient Cent Res Rev.* 2016;3:66–78. DOI: 10.17294/2330-0698.1252.
22. Perez-Moreno M.O., Picó-Plana E., Grande-Armas J. et al. Group B streptococcal bacteriuria during pregnancy as a risk factor for maternal intrapartum colonization: a prospective cohort study. *J Med Microbiol.* 2017;66(4):454–460. DOI: 10.1099/jmm.0.000465.
23. Köves B., Cai T., Veeratterapillay R. et al. Benefits and harms of treatment of asymptomatic bacteriuria: a systematic review and meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72(6):865–868. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.07.014.
24. Khalil M.R., Uldbjerg N., Møller J.K., Thorsen P.B. Group B streptococci cultured in urine during pregnancy associated with preterm delivery: a selection problem. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(19):3176–3184. DOI: 10.1080/14767058.2018.1459552.
25. Khalil M.R., Thorsen P.B., Møller J.K., Uldbjerg N. Number of colony forming units in urine at 35–37 weeks' gestation as predictor of the vaginal load of group B Streptococci at birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;223:68–71. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.02.013.
26. Edwards J.M., Watson N., Focht C. et al. Group B streptococcus (GBS) colonization and disease among pregnant women: a historical cohort study. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2019;20219:540493. DOI: 10.1155/2019/5430493.
27. Thomsen A.C., Mørup L., Hansen K.B. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet.* 1987;1(8533):591–593. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)90234-0.
28. Gardner S.E., Yow M.D., Leeds L.J. et al. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135(8):1062–1065. DOI: 10.1016/0002-9378(79)90737-3.
29. Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 782. *Obstet Gynecol.* 2019;134(1):1. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003334.
30. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121.
31. Matuszkiewicz-Rowińska J., Małyżko J., Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci.* 2015;11(1):67–77. DOI: 10.5114/aoms.2013.39202.
32. Carreras-Abad C., Cochet M., Hall T. et al. Developing a serocorrelate of protection against invasive group B streptococcus disease in pregnant women: a feasibility study. *Health Technol Assess.* 2019;23(67):1–40. DOI: 10.3310/hta23670.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пашенко Александр Александрович — клинический аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0202-2740.

Джохадзе Лела Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

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

Котомина Татьяна Сергеевна — к.м.н., заведующая родильным отделением филиала № 1 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Сосновая, д. 11; ORCID iD 0000-0002-5660-2380.

Ефремов Александр Николаевич — врач акушер-гинеколог послеродового отделения филиала № 1 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Сосновая, д. 11.

Контактная информация: Пашенко Александр Александрович, e-mail: al.pashenko2018@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.04.2021.

Поступила после рецензирования 28.04.2021.

Принята в печать 25.05.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandr A. Pashchenko — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0202-2740.

Lela S. Dhokhadze — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

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

Tatyana S. Kotomina — C. Sc. (Med.), Head of the Maternity Department, Branch of the City Clinical Hospital No. 52; 11, Sosnovaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5660-2380.

Aleksandr N. Efremov — obstetrician-gynecologist of the Postnatal Department, Branch of the City Clinical Hospital No. 52; 11, Sosnovaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.
Contact information: Aleksandr A. Pashchenko, e-mail: al.pashenko2018@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 05.04.2021.

Revised 28.04.2021.

Accepted 25.05.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-58-62

Роль применения высококомплаентных форм эфирных композиций в профилактике и комплексной терапии ОРВИ у детей дошкольного возраста

И.В. Сергеева

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность композиции эфирных масел (пластырь-ингалятор) в профилактике и комплексной терапии ОРВИ у детей, посещающих дошкольные учреждения.

Материал и методы: в проспективное исследование включены 102 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих детский сад. Исследование проведено параллельно в четырех группах детских дошкольных учреждений (основные группы и группы контроля соответственно). Дети основных групп получали пассивные ингаляции эфирных масел в виде пластыря-ингалятора: 1-я группа — в комплексной терапии на фоне ОРВИ, 3-я группа — с профилактической целью после контакта с заболевшими детьми. Дети из соответствующих контрольных групп (2-я и 4-я группы) пассивные ингаляции не получали. Оценивали частоту случаев ОРВИ, тяжесть заболевания, длительность периода лихорадки и катаральных явлений, переносимость пластыря-ингалятора.

Результаты исследования: у детей, которые применяли пластырь-ингалятор с профилактической целью и все-таки заболели ОРВИ (3-я группа), независимо от возраста средняя продолжительность лихорадки составила 1,5 дня, что на 2,3 дня короче, чем аналогичный показатель в группе контроля (4-я группа). При этом число заболевших было в 2,2 раза меньше, чем в 4-й группе. Само заболевание протекало в легкой форме, не сопровождалось развитием осложнений ни в одном случае, характеризовалось более коротким периодом катаральных явлений. Для детей 1-й группы, по сравнению с детьми 2-й группы, было характерно отсутствие повышения температуры тела выше 38 °С, более быстрое купирование ринореи, заложенности носа, кашля.

Заключение: результаты, полученные в ходе наблюдения, и отсутствие побочных эффектов позволяют рекомендовать применение пластыря-ингалятора для профилактики ОРВИ в период эпидемического или сезонного повышения заболеваемости в организованных коллективах дошкольных учреждений как высококомплаентное средство, которое безопасно для детей, не вызывает привыкания и может применяться длительно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: профилактика, ОРВИ, эфирные масла, дети, эффективность, пластырь-ингалятор.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сергеева И.В. Роль применения высококомплаентных форм эфирных композиций в профилактике и комплексной терапии ОРВИ у детей дошкольного возраста. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(1):58–62. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-58-62.

Highly adherent essential oils compositions for the prevention and complex treatment of ARIs in pre-school children

I.V. Sergeeva

Prof. V.F. Voino-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University,
Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy of the composition of natural essential oils (inhaler patch) for the prevention and complex treatment of acute respiratory infections (ARIs) in pre-school children.

Patients and Methods: this prospective study enrolled 102 children aged 3–7 attending kindergarten. The study was conducted simultaneously in four groups of children attending pre-schools (study and control groups, respectively). Study group children received passive inhalations of essential oils (inhaler patches), i.e., in combination with complex treatment for ARIs (group 1) or as a preventive measure after contact with sick children (group 3). Control group children (groups 2 and 4) did not receive passive inhalations. The rate of ARIs, disease severity, fever duration, catarrhal period duration, and inhaler patch tolerability were assessed.

Results: in children who used inhaler patch to prevent ARI but still got sick (group 3), fever duration was 1.5 days (i.e., 2.3 days shorter than in group 4) irrespective of age. The number of sick children in group 3 was 2.2-times lower than in group 4. The disease was mild, not associated with any complications, and characterized by a shorter duration of the catarrhal period. In group 1 (compared to group 2), body temperature was less than 38°C, and more rapid rhinorrhea, nasal congestion, and cough relief were reported.

Conclusions: our findings, in combination with the lack of adverse effects, allow us to recommend an inhaler patch to prevent ARIs during epidemics or seasonal peaks in pre-schools as a highly adherent entity characterized by excellent safety, no addiction, and long-term use.

KEYWORDS: prevention, ARIs, essential oils, children, efficacy, inhaler patch.

FOR CITATION: Sergeeva I.V. Highly adherent essential oils compositions for the prevention and complex treatment of ARIs in pre-school children. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(1):58–62 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-58-62.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания респираторного тракта достигают 90% в структуре всей инфекционной патологии детского возраста. Показатели заболеваемости ОРВИ и гриппом среди детского населения России в 4–6 раз превосходят таковые у взрослых. Источником инфекции у детей раннего возраста (1–2 года) и дошкольников являются подростки и взрослые люди [1]. Высокая распространенность ОРВИ и их негативное влияние на самочувствие ребенка, а также неэффективность многих методов профилактики и реабилитации определяют эту проблему как социально значимую [1, 2].

Одним из методов профилактики инфекционных заболеваний является вакцинация [3, 4]. Однако хорошо известно, что в настоящее время эффективной вакцинопрофилактики ОРВИ, за исключением гриппа, не существует. В то же время в этиологической структуре причин ОРВИ у детей дошкольного возраста преобладают аденовирусы, чаще всего (18,7%) вызывающие заболевание у детей в возрасте 3–6 лет [5] и не имеющие специфической профилактики. При этом некоторые методы профилактики, такие как промывание носа солевыми растворами, могут вызывать сильное сопротивление со стороны детей, что делает необходимым поиск более комфортных методов. Отмеченная проблема напрямую связана с комплаентностью пациентов. Дополнительные трудности применительно к детям дошкольного возраста связаны с необходимостью тесного взаимодействия врача-педиатра не только с больным ребенком, но и с его родителями. В то же время совершенно очевидно, что от того, насколько полноценным будет это сотрудничество, зависит и эффективность лечебно-профилактических мероприятий, и величина риска увеличения продолжительности заболевания, в том числе осложненных форм [6].

В практике врача-педиатра важно помнить о том, как лекарственная форма может повлиять на соблюдение назначенной терапии. В ранее проведенных исследованиях [7–9] продемонстрированы преимущества ароматерапии эфирными маслами как метода коллективной профилактики ОРВИ с акцентом на применение пассивной ингаляции, которая обеспечивает непосредственное воздействие на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, но не требует использования специальных устройств, что особенно актуально для детей дошкольного возраста [4, 7, 10, 11].

Использование эфирных масел для профилактики респираторных инфекций у часто болеющих детей приводит к снижению количества случаев ОРВИ на 60%, значительно облегчает течение заболевания, предотвращает развитие осложнений [10]. Пассивные ингаляции эфирными маслами сопровождаются также снижением потребности в антибактериальных препаратах и назальных деконгестантах [12–14]. Поиск оптимальных для определенных ситуаций способов доставки действующего вещества привел к созданию пластыря-ингалятора с эфирными маслами. К его достоинствам можно отнести следующие качества:

- ♦ не требует прямого контакта с кожей и слизистыми;
- ♦ нет риска контактной аллергии;
- ♦ применение не ассоциировано с риском нежелательных явлений, таких как жжение или неприятный вкус;
- ♦ обладает пролонгированным эффектом и оказывает влияние как на профилактику, так и на терапию ОРВИ;
- ♦ прост в использовании, удобный и комфортный как для родителя, так и для ребенка [6, 15, 16].

Одним из таких перспективных средств на основе эфирных масел для комплексной терапии и профилактики ОРВИ является пластырь-ингалятор медицинский «Дыши», который представляет собой полоску из нетканого материала с защитным покрытием. На эту полоску нанесена специальная масса, содержащая эфирные масла. После удаления защитного покрытия с поверхности пластыря начинается испарение эфирных масел, которые пассивно вводятся в полость носа при самостоятельном вдохе.

Механизм действия пластыря-ингалятора заключается в том, что эфирные масла оказывают лечебное воздействие на органы дыхания человека [17]. В состав пластыря-ингалятора «Дыши» входят натуральные чистые эфирные масла растительного происхождения: мяты, эвкалипта, лаванды, пихты, терпентиновое масло и левоментол, которые обладают противовирусным, антибактериальным, противовоспалительным, болеутоляющим и тонизирующим действием. Результаты многочисленных исследований позволяют с уверенностью говорить об уникальных антибактериальных, противогрибковых и противовирусных свойствах эфирных масел, что делает их отличными кандидатами на роль антимикробных агентов. Немаловажным является и их признанная безопасность [18].

Проведенные клинические исследования композиции «Масло Дыши», имеющей сходный состав, в педиатрической практике продемонстрировали ее низкую реактогенность (отсутствие увеличения содержания IgE в крови участников [19]), а также благоприятное влияние на психический и адаптивный статус ребенка и качество жизни [10, 16].

Основное предназначение пластыря-ингалятора с эфирными маслами — это профилактика респираторных заболеваний. Кроме того, при его использовании наблюдается облегчение основных симптомов респираторных заболеваний, нормализуется функция органов дыхания, исчезают заложенность носа и ринорея, а также значительно облегчается процесс засыпания [17].

Цель исследования: оценить эффективность композиции эфирных масел (пластырь-ингалятор) в профилактике и комплексной терапии ОРВИ у детей, посещающих дошкольные учреждения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном рандомизированном исследовании, выполненном в период с февраля по май 2021 г., приняли участие 102 ребенка в возрасте от 3 до 7 лет, посещающих детский сад. Проект исследования был представлен на совещании родительского комитета детских дошкольных учреждений г. Красноярск. Все родители подписывали форму информированного согласия, содержащую все необходимые сведения о дизайне исследования.

Критерии включения в исследование: возраст от 3 до 7 лет; отсутствие проведения профилактики ОРВИ, в том числе с использованием гомеопатических препаратов, средств народной медицины, эфирных масел, в течение 1 мес. до включения в исследование; не вакцинированные от гриппа; отсутствие обострения хронических заболеваний в период участия в исследовании; дети из социально адаптированных семей; отсутствие аллергической реакции на масло «Дыши», имеющее схожий с пластырем-ингалятором состав. Аллергологическую пробу проводили по методике, описанной в [7].

Критерии исключения: хронические инфекционные заболевания (туберкулез, вирусные гепатиты); бронхиальная астма; отягощенный аллергологический анамнез (непереносимость лекарственных препаратов и эфирных масел); обострение хронических заболеваний ЛОР-органов.

Было сформировано 4 группы наблюдения. Первую группу составили 17 (16,7%) детей, из них 10 девочек, у которых пластырь-ингалятор «Дыши» использовали в составе комплексной терапии на фоне ОРВИ (противовирусная + симптоматическая терапия) в амбулаторных условиях. Средний возраст пациентов — 5 [4; 6] лет. Во 2-ю группу были включены 22 (21,6%) ребенка, из них 13 девочек, с признаками ОРВИ, получавших стандартную терапию ОРВИ в амбулаторных условиях, но без применения пластыря-ингалятора. Средний возраст — 5 [4; 7] лет. Третью группу составили 29 (28,4%) детей, из них 19 девочек, без признаков ОРВИ, которым пластырь-ингалятор назначался с профилактической целью ввиду их контакта с заболевшими ОРВИ детьми из 1-й и 2-й групп. Средний возраст — 6 [5; 7] лет. Дети 4-й группы — 34 (33,3%) ребенка, из них 15 девочек, находившиеся в контакте с детьми из 1-й и 2-й групп, не имели признаков ОРВИ и не получали профилактическую терапию. Средний возраст — 6 [4; 7] лет.

Методика использования пластыря-ингалятора у детей 1-й и 3-й групп была одинаковой: пластырь-ингалятор приклеивали ребенку на одежду в районе верхней части грудной клетки 2 раза в день: утром в домашних условиях после того, как ребенок проснулся, с 7:00 до 14:00, и вечером, с 16:00 до 22:00. Длительность ношения пластыря составляла 6–7 ч.

Срок использования пластыря-ингалятора у детей из 1-й группы составил 10 дней, независимо от сроков выздоровления. Детям из 3-й группы пластырь-ингалятор назначали для профилактики ОРВИ с февраля по май 2021 г. курсами по 10 дней с 14-дневными перерывами между ними (всего 3 курса).

Данные о состоянии участников исследования в течение всего периода наблюдения, особенности анамнеза жизни фиксировали в журнале наблюдений для каждого ребенка. Источником информации о любых изменениях самочувствия являлся сам ребенок или его родитель. Клиническое обследование детей осуществлялось 2 раза в неделю (понедельник и пятница) врачом-педиатром. Фиксировали жалобы, объективные данные (температура тела, результаты осмотра зева), на основании которых делали заключение — здоров или болен ребенок. В случае появления жалоб (новых или впервые возникших) выполняли тщательный врачебный осмотр с занесением в журнал результатов наблюдений и назначений соответствующего лечения.

О профилактической эффективности метода пассивной ингаляции судили по следующим критериям: частота заболевания ОРВИ и частота обострения хронических ЛОР-заболеваний.

Лечебную эффективность метода пассивной ингаляции с применением пластыря-ингалятора оценивали по следующим критериям:

- ♦ степень тяжести заболевания (повышение температуры тела выше 38,5 °С, тахикардия, развитие осложнений — пневмонии, бронхита, синусита);
- ♦ длительность температурной реакции при наличии заболевания;
- ♦ длительность катаральных проявлений в зеве и носоглотке при наличии заболевания.

Определяли индекс эффективности использования пластыря-ингалятора: отношение числа заболевших (в процентах) в контрольной группе к числу заболевших (в процентах) в основной группе.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели были представлены в виде медианы, 25-го и 75-го квартилей (Me [Q25; Q75]).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы детей были сопоставимы по показателям заболеваемости, тяжести и длительности течения ОРВИ, а также обострениям хронических ЛОР-заболеваний в анамнезе. За 2 года, предшествовавших исследованию, у 46 (45%) детей возникали ОРВИ и тонзиллиты с частотой более 4 раз в год, у 3 (3%) детей ОРВИ осложнились гайморитом и аденоидитом. Указания на перенесенную ранее пневмонию в анамнезе имели 6 (6%) детей. Частота фоновых состояний и сопутствующей патологии у детей из групп исследования достоверно не отличалась.

Профилактический курс применения пластыря-ингалятора обеспечил снижение частоты возникновения ОРВИ: в 3-й группе заболевание развилось у 5 (17,2%) детей, тогда как в 4-й группе — у 13 (38,2%) (индекс эффективности 2,2). У детей, которые применяли пластырь-ингалятор с профилактической целью и все-таки заболели ОРВИ (3-я группа), независимо от возраста средняя продолжительность лихорадки составила 1,5 дня, что на 2,3 дня короче, чем аналогичный показатель в группе контроля (4-я группа). Кроме этого, течение ОРВИ у детей в 3-й группе было легким, без длительного наблюдения у врача-педиатра (2–3 дня болезни, затем дети возвращались в детский сад), чего не отмечено у детей в 4-й группе (табл. 1).

Опрос родителей детей из 3-й группы, в которой применялся пластырь-ингалятор, выявил, что дети чувствовали себя удовлетворительно, были активны, имели хороший аппетит, при возникновении ОРВИ назначение противовирусных препаратов им не требовалось, так как оказалось достаточно симптоматической терапии (полоскание горла антисептиками, сосудосуживающие капли в нос).

Как видно из таблицы 2, у детей, использовавших пластырь-ингалятор, отмечено более легкое течение ОРВИ и отсутствие осложненных форм. Индексы эффективности при сравнении 1-й и 2-й, 3-й и 4-й групп составили соответственно 2,2 и 1,5.

Таблица 1. Характеристика течения ОРВИ в группах контактировавших с больными ОРВИ детей

Table 1. ARI course in children after contacts with sick children

Характеристика Parameter	3-я группа Group 3	4-я группа Group 4
Длительность лихорадки, дней Fever duration, days	1,5 [1,2; 1,8]	3,8 [3,3; 4,2]
Длительность катаральных проявлений, дней Catarrhal period duration, days	2,8 [2,3; 3,2]	7,5 [7; 8]
Длительность заболевания, дней Disease duration, days	3,0 [2,5; 3,5]	8,3 [7,8; 8,8]

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от тяжести течения ОРВИ**Table 2.** Children distribution based on ARI severity

Группа Group	Легкое течение Mild course	Заблевание средней степени тяжести, осложненное трахеобронхитом, гайморитом Moderate disease complicated by tracheobronchitis or sinusitis
1	5 (29,4%)	0
2	8 (36,4%)	14 (63,6%)
3	7 (24%)	0
4	4 (11,8%)	9 (26,5%)

Одним из критериев определения тяжести заболевания была степень выраженности лихорадочных реакций. По этому показателю все зарегистрированные случаи ОРВИ в группе вмешательств (1-я и 3-я группы) были отнесены к заболеваниям легкой степени тяжести с температурой тела не выше 38 °С, в то время как у 23 (41%) заболевших детей в группах сравнения (2-я и 4-я группы) температура тела поднималась до 38,6 °С и выше.

При использовании пластыря-ингалятора у детей из 1-й группы заложенность носа и ринорея купировались через 3,4 [2,9; 3,9] дня от момента появления данного клинического симптома на фоне применения сосудосуживающих назальных препаратов и промывания носовых ходов солевыми растворами. У детей из 2-й группы данные клинические проявления сохранялись до 6,7 [6,2; 7,2] дня.

Кашель, один из симптомов ОРВИ, у детей из 1-й группы был сухим и редким, купировался через 4,1 [3,9; 4,4] дня, при этом у 8 (36,4%) из 22 детей сопровождался отхождением слизистой мокроты. У детей из 2-й группы кашель купировался через 8,2 [7,5; 8,9] дня. Всем детям из 1-й и 2-й групп назначались по схеме сиропы с бронхорасширяющим, муколитическим и противовоспалительным действием.

Ни в одном наблюдении не потребовалось отмены пластыря-ингалятора, случаев развития аллергических реакций не зафиксировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование было посвящено оценке эффективности использования пластыря-ингалятора в качестве средства профилактики и компонента комплексной терапии ОРВИ у детей дошкольного возраста. Ранее [20] по схожему дизайну нами была проведена оценка эффективности схожего по составу масла «Дыши», использованного также методом пассивной ингаляции в профилактике ОРВИ у детей, посещающих детский сад и начальную школу. Установлено, что данная профилактическая методика обеспечила снижение частоты ОРВИ, более легкое, без осложнений, течение заболевания, сокращение лихорадочного периода в случае возникновения заболевания. Полученные данные позволяют говорить об эффективности применения эфирных масел, в частности методом пассивной ингаляции, у детей дошкольного возраста. Важным является возможность совместного назначения с лекарственными препаратами при низком риске нежелательных взаимодействий и в условиях сниженной лекарственной нагрузки. Пластырь-ингалятор — высоко-

комплаентная форма композиции эфирных масел, не требующая специальных манипуляций по нанесению масла, показавшая удобство применения, отсутствие случаев отказа от его использования.

Выводы

1. Применение пластыря-ингалятора «Дыши» в педиатрической практике безопасно для детей, не вызывает аллергической реакции и характеризуется высокой степенью удобства.
2. Включение в комплексную терапию ОРВИ пластыря-ингалятора «Дыши» повышает эффективность проводимой терапии: у детей 1-й группы купирование заложенности носа и ринореи происходило в 2 раза быстрее, а кашель в 2,5 раза быстрее, чем у детей из 2-й группы, считая с момента появления данного клинического симптома.
3. Целесообразность применения пассивных ингаляций при помощи пластыря-ингалятора «Дыши» с целью профилактики ОРВИ подтверждена уменьшением числа заболевших в 3-й группе в 2,2 раза по сравнению с 4-й группой.
4. Пластырь-ингалятор «Дыши» может быть рекомендован в качестве безопасного средства профилактики и в составе комплексной терапии ОРВИ у детей дошкольного возраста.

Благодарность

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

Acknowledgements

The technical edition is supported by JC "AKVION".

Литература

1. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;1(II):99–103.
2. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
3. Крутихина С.Б., Яблокова Е.А. Острые респираторные вирусные инфекции у детей: современные возможности применения гомеопатических препаратов. РМЖ. 2016;(18):1191–1195.
4. Осидак Л.В., Дондурей Е.А., Образцова Е.В. и др. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;(3):37–42.
5. Zhu G., Xu D., Zhang Y. et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virology J.* 2021;18(1):10. DOI: 10.1186/s12985-020-01475-y.
6. Liptak G.S. Enhancing patient compliance in pediatrics. *Pediatr Rev.* 1996;17(4):128–134. DOI: 10.1542/pir.17-4-128.
7. Петрушина А.Д., Никогосян А.С., Кайб И.Д. и др. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(2):180–183. DOI: 10.15690/vsp.v11i2.235.
8. Данилова Е.И., Трусова О.Ю., Суменко В.В. и др. Эффективность использования композиции эфирных масел для профилактики острых респираторных инфекций в организованных детских коллективах. *Лечащий врач.* 2017;1:1–4.
9. Булгакова В.А. Композиция натуральных эфирных масел: место в профилактике и комплексной терапии острых респираторных инфекций у детей. *Фарматека.* 2016;4:14–20.
10. Ковригина Е.С., Панков Д.Д., Ключникова И.В. Ингаляционные препараты как важный компонент реабилитации часто болеющих детей. Вопросы практической педиатрии. 2016;11(1):67–73.

11. Челпаченко О.Е., Данилова Е.И., Чайникова И.Н. и др. Эфирные масла лекарственных растений в коррекции микробиоценоза верхних дыхательных путей у детей с риносинуситом. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(6):1–10.
12. Пискунова А.С., Кирилина С.А. Эффективное применение эфирных масел для лечения и профилактики острых респираторных инфекций у часто болеющих детей. Практика педиатра. 2019;1:30–34.
13. Старостина Л.С. Уменьшение лекарственной нагрузки на детский организм: опыт использования эфирных масел для профилактики и лечения острых респираторных инфекций. РМЖ. 2018;9:13–17.
14. Николаева С.В., Шушакова Е.К., Хлыповка Ю.Н. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций в педиатрической практике — фокус на применение эфирных масел. РМЖ. 2020;6:23–27.
15. Николаева С.В., Мельникова В.В., Усенко Д.В. Эффективность ароматерапии в лечении и профилактике острых респираторных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2019;14(1):63–69. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-63-69.
16. Радциг Е.Ю., Константинов Д.И. Роль биофленок в развитии и хронизации ЛОР-патологии и способы воздействия на них. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(4):166–171. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-166-171.
17. Инструкция по применению медицинского изделия «Пластырь-ингалятор медицинский Дыши». (Электронный ресурс.) URL: https://maslo-dishi.ru/upload/iblock/206/Instrukciya_Dyshi_Plastir_23.10.2020_print.pdf. (дата обращения: 26.11.2021).
18. Saika Tariq, Saira Wani, Waseem Rasool et al. A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. Microb Pathog. 2019;134:103580. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103580.
19. Красавина Н.А., Биянов А.Н., Старцева С.Е. Использование ингаляций эфирными маслами в реабилитации детей с повторными заболеваниями. Лечащий врач. 2011;9.
20. Сергеева И.В., Мешкова С.С. Эффективность ингаляционного воздействия натуральных эфирных масел в комплексной профилактике гриппа и ОРВИ у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;8:10–13.

References

1. Denisova A.R., Maksimov M.L. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. RMJ. Medical Review. 2018;1(II):99–103 (in Russ.).
2. Infectious diseases. National leadership. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. eds. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
3. Krutikhina S.B., Yablokova E.A. Acute respiratory viral infections in children: possibilities of modern homeopathic medications. RMJ. 2016;18:1191–1195 (in Russ.).
4. Osidak L.V., Dondurey E.A., Obratsova E.V. et al. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. RMJ. Medical Review. 2019;3:37–42 (in Russ.).
5. Zhu G., Xu D., Zhang Y. et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. Virology J. 2021;18(1):10. DOI: 10.1186/s12985-020-01475-y.
6. Liptak G.S. Enhancing patient compliance in pediatrics. Pediatr Rev. 1996;17(4):128–134. DOI: 10.1542/pir.17-4-128.
7. Petrushina A.D., Nikogosyan A.S., Kaib I.D. et al. Essential oils inhalations in complex treatment and prophylaxis of acute respiratory viral infections in children. Current Pediatrics. 2012;11(2):180–183 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v11i2.235.
8. Danilova E.I., Trusova O.Yu. Sumenko V.V. et al. Efficiency of use of essential oil composition for prevention of acute respiratory viral infections in organized groups of children. Lechaschi Vrach Journal. 2017;1:1–4 (in Russ.).
9. Bulgakova V.A. Composition of natural essential oils: a place in the prevention and complex therapy of acute respiratory infections in children. Pharmateka. 2016;4:14–20 (in Russ.).
10. Kovrigina E.S., Pankov D.D., Kluchnikova I.V. Inhaled medications as an important component of rehabilitation of frequently ill children. Clinical Practice in Pediatrics. 2016;11(1):67–73 (in Russ.).
11. Chelpachenko O.E., Danilova E.I., Chainikova I.N. et al. Essential oils of medicinal plants for the correction of upper respiratory tract

- microbiota in children with rhinosinusitis. Clinical Practice in Pediatrics. 2021;16(6) (in Russ.).
12. Piskunova A.S., Kirilina S.A. Effective use of essential oils for the treatment and prevention of acute respiratory infections in frequently ill children. Pediatric practice. 2019;1:30–34 (in Russ.).
13. Starostina L.S. Reducing the drug load on children's body: the experience of using essential oils for the prevention and treatment of acute respiratory infections. RMJ. 2018;9:13–17 (in Russ.).
14. Nikolaeva S.V., Shushakova E.K., Khlypovka Yu.N. The efficacy of essential oil composition for the prevention and treatment of acute respiratory infections. RMJ. 2020;6:23–27 (in Russ.).
15. Nikolaeva S.V., Melnikova V.V., Usenko D.V. Efficacy of aromatherapy in the treatment and prevention of acute respiratory infections in children. Clinical Practice in Pediatrics. 2019;14(1):63–69 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2019-1-63-69.
16. Radtsig E.Yu., Konstantinov D.I. Role of biofilms in the development and persistence of ENT infections and ways to disrupt biofilms. Clinical Practice in Pediatrics. 2021;16(4):166–171 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-166-171.
17. Instructions for use of the medical product "Medical Dyshi Inhaler Patch". (Electronic resource.) URL: https://maslo-dishi.ru/upload/iblock/206/Instrukciya_Dyshi_Plastir_23.10.2020_print.pdf. (access date: 11.26.2021) (in Russ.).
18. Saika Tariq, Saira Wani, Waseem Rasool et al. A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. Microb Pathog. 2019;134:103580. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103580.
19. Krasavina N.A., Biyanov A.N., Startseva S.E. The use of inhalations with essential oils in the rehabilitation of children with recurrent illnesses. Lechaschi Vrach Journal. 2011;9 (in Russ.).
20. Sergeeva I.V., Meshkova S.S. Efficacy of inhaling natural essential oils for the complex prevention of flu and ARIs in children. RMJ. Medical Review. 2019;8:10–13 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Сергеева Ирина Владимировна — к.м.н., доцент, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2644-1969.

Контактная информация: Сергеева Ирина Владимировна, e-mail: sergeevaiv-1979@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.11.2021.

Поступила после рецензирования 23.12.2021.

Принята в печать 17.01.2022.

ABOUT THE AUTHOR:

Irina V. Sergeeva — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2644-1969.

Contact information: Irina V. Sergeeva, e-mail: sergeevaiv-1979@mail.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 30.11.2021.

Revised 23.12.2021.

Accepted 17.01.2022.

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-63-71

Кардиальные и некардиальные проявления инфекции, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А

Г.В. Санталова, П.А. Лебедев, А.А. Гаранин, А.В. Лямин, М.Э. Кузин

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Инфекция, вызванная β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), характеризуется значительным разнообразием клинических проявлений, которое объясняется не только существованием разновидностей стрептококка группы А, но и индивидуальной предрасположенностью пациента к иммунному воспалению. В обзоре представлена современная информация о стрептококковой инфекции, спектре постстрептококковых кардиальных и некардиальных заболеваний, описаны подходы к ранней диагностике. Поверхностные формы инфекции являются наиболее частыми, особенно в педиатрической практике, манифестируя фарингитом, тонзиллитом, отитом, синуситом. Инвазивные формы инфекции (пневмония, некротический фасциит) представляют угрозу для жизни, сопровождаются бактериемией и системной воспалительной реакцией. Штаммы, продуцирующие экзотоксины, к которым относятся суперантигены БГСА, вызывают скарлатину, синдром стрептококкового токсического шока. Основное бремя кардиальных осложнений инфекций, вызванных БГСА, до сих пор связано с хронической ревматической болезнью сердца, являющейся следствием недиагностированной и нелеченой острой ревматической лихорадки. Вальвулит, лежащий в основе кардиальных осложнений, характеризуется субклиническим течением, что требует широкого применения эхокардиографического подхода к его диагностике на современном этапе, особенно в развитых странах. Возможности антибиотикотерапии, основанной на применении β -лактамов как препаратов первого ряда в лечении БГСА-инфекции, а также профилактике кардиальных и некардиальных осложнений, актуализируют вопросы ранней этиологической диагностики, среди которых обсуждаются шкала клинических синдромов, культуральные классические методы, методы быстрой диагностики на основе определения ДНК и антигенов стрептококка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: β -гемолитический стрептококк группы А, проявления и осложнения А-стрептококковых инфекций, острая ревматическая лихорадка, хроническая ревматическая болезнь сердца.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Санталова Г.В., Лебедев П.А., Гаранин А.А. и др. Кардиальные и некардиальные проявления инфекции, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):63–71. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-63-71.

Cardiac and non-cardiac manifestations of infection caused by group A β -hemolytic Streptococcus

G.V. Santalova, P.A. Lebedev, A.A. Garanin, A.V. Lyamin, M.E. Kuzin

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

АБСТРАКТ

Infection caused by group A β -hemolytic Streptococcus (GABHS) is characterized by significant diversity of clinical presentations accounted for by different GABHS strains and individual patients' predisposition to immune inflammation. This paper reviews current data on streptococcal infection and poststreptococcal cardiac and non-cardiac complications and describes early diagnostic tools. Superficial infections are the most common forms (particularly in pediatrics) manifested as pharyngitis, tonsillitis, otitis, or sinusitis. Invasive infections (pneumonia, necrotizing fasciitis) are potentially lethal conditions accompanied by bacteremia and generalized inflammation. Strains producing exotoxins (GABHS superantigens) provoke scarlet fever and streptococcal toxic shock syndrome. The primary burden of cardiac complications of GABHS infections is still chronic rheumatic heart disease resulting from undiagnosed and untreated acute rheumatic fever. Valvulitis underlying cardiac complications have a subclinical course, requiring echocardiography to establish the diagnosis. Antibacterial treatment with β -lactam antibiotics as a first-line treatment for GABHS infection and prevention of cardiac and non-cardiac complications increase the relevance of early etiological diagnosis. These tools are clinical syndrome scale, culture, and rapid diagnostic tests based on streptococcal DNA and antigen detection.

KEYWORDS: group A β -hemolytic Streptococcus, manifestations and complications of streptococcal infections, acute rheumatic fever, chronic rheumatic heart disease.

FOR CITATION: Santalova G.V., Lebedev P.A., Garanin A.A. et al. Cardiac and non-cardiac manifestations of infection caused by group A β -hemolytic Streptococcus. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):63–71 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-63-71.

ВВЕДЕНИЕ

Стрептококковая инфекция, вызванная β -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), распространена повсеместно. В мире около 18 млн человек страдают от серьезных заболеваний, связанных с БГСА. Ежегодно регистрируется около 1,78 млн новых случаев [1].

БГСА — один из основных патогенов человека, значимый фактор заболеваемости и смертности при инфекционных заболеваниях [2]. БГСА выступает частой причиной широкого спектра инфекций у младенцев, детей и взрослых. Стрептококковые инфекции, вызванные БГСА, долгое время ассоциировались с развитием серьезных болезней

и смертностью, но к середине XX в. произошло заметное снижение заболеваемости и тяжести таких инфекций. Однако за последние 15 лет наблюдается возрождение тяжелых инвазивных стрептококковых инфекций [3]. К ним относятся некротический фасциит, миозит, синдром токсического шока и стрептококковая бактериемия. Существует общее мнение, что количество и тяжесть как гнойных, так и негнойных осложнений стрептококковой инфекции увеличились [4]. В обзоре представлена современная информация о стрептококковой инфекции, спектре постстрептококковых кардиальных и некардиальных заболеваний, описаны подходы к ранней диагностике.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СТРЕПТОКОККОВЫХ ИНФЕКЦИЙ И ИХ ДИАГНОСТИКА — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Увеличение числа осложнений стрептококковой инфекции частично объясняется изменением эпидемиологии стрептококковых инфекций, повышением вирулентности возбудителя и, возможно, снижением чувствительности БГСА к широко используемым антибиотикам. БГСА-инфекция передается воздушно-капельным путем и склонна к быстрому развитию. Проведенный недавно ретроспективный эпидемиологический анализ данных официальной статистической отчетности о заболеваемости и распространенности наиболее значимых форм инфекции, вызванной БГСА, за 2009–2016 гг. показал, что ежегодная заболеваемость составляет 1,8 млн человек, среди них более 500 тыс. (38%) — дети до 14 лет. В группу риска входят подростки [5]. Отмечен достоверный рост распространенности хронических болезней мин-

далин и аденоидов как среди детей, так и среди взрослого населения. В США 5–15% взрослых и 15–35% детей, страдающих фарингитом, заражены БГСА. Число случаев стрептококкового тонзиллита в мире составляет более 616 млн в год, но при этом диагностируется только у 30% всех пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу лихорадки и боли в горле [6].

В 2020 г. был проведен анализ среднего темпа прироста показателей заболеваемости населения России хроническим фарингитом, назофарингитом, синуситом и ринитом в период 1996–2007 гг. Отмечена тенденция повышения среднего темпа прироста, которая сохраняется до настоящего времени и составляет +6% и +4% в группе детей (1–14 лет) и взрослых соответственно [2].

В отличие от острого фарингита, при котором преобладающей является вирусная этиология, острый тонзиллит чаще вызван стрептококковой инфекцией. Симптомы БГСА-инфекции пересекаются с признаками бактериального (не связанного с БГСА) и вирусного острого фарингита, что усложняет диагностику. Тщательное медицинское обследование и сбор анамнеза пациента являются отправной точкой для диагностики БГСА. После сбора анамнеза и завершения физикального обследования пациента можно использовать следующие методики для установления наличия инфекции БГСА: системы клинической оценки, экспресс-тесты на обнаружение антигенов, посев из горла (с поверхности миндалин), тесты амплификации нуклеиновых кислот [7]. Наибольшее значение в разграничении БГСА-тонзиллита с другими нозологиями имеют лихорадка $\geq 38^\circ\text{C}$, отсутствие кашля, отечность миндалин и наличие в них экссудата, увеличение и болезненность подчелюстных лимфоузлов. Эти симптомы составляют

Таблица 1. Клинический алгоритм ведения пациентов, основанный на критериях стрептококковой инфекции, вызванной БГСА

Table 1. Clinical management algorithm based on GABHS infection criteria

Критерий / Criteria		Оценка, баллов / Score
Температура тела $>38^\circ\text{C}$ / Body temperature $>38^\circ\text{C}$		1
Отсутствие кашля / No cough		1
Увеличение и болезненность лимфоузлов / Swollen painful lymph nodes		1
Отечность миндалин и наличие экссудата / Swollen tonsils, exudate		1
Возраст, лет / Age, years		
3–14		1
15–44		0
≥ 45		-1
Баллы / Score	Риск БГСА-инфекции, % / Risk of GABHS infection, %	Тактика / Management
0	1–2	Нет необходимости в дальнейшем обследовании и лечении No further workup and treatment
1	5–10	
2	11–17	Бактериологическое исследование мазка, антибиотик при положительном результате Bacteriological exam of smear, antibiotics (if positive)
3	28–35	
≥ 4	51–53	Эмпирическое лечение (при высокой лихорадке, плохом общем состоянии и недавнем начале) и бактериологическое исследование Empiric treatment (in fever, overall poor health, recent onset), bacteriological exam

Note. GABHS – group A β -hemolytic *Streptococcus*.

основу предложенного R. Centor и модифицированного W. McIsaac клинического алгоритма, который был апробирован на большой группе пациентов [8]. Приведенный клинический алгоритм (табл. 1) может быть рекомендован для решения вопроса о назначении эмпирической антимикробной терапии при невозможности дальнейшей этиологической верификации диагноза.

Существенная роль в диагностике стрептококковой инфекции, вызванной БГСА, отводится лабораторным методам, преимущества и недостатки которых представлены в таблице 2 [9–11].

Среди некультуральных методов наибольшее распространение получил иммунохроматографический экспресс-тест на антиген БГСА, зарегистрированный в РФ в 2010 г. Результаты маркетинговых исследований свидетельствуют о необходимости внедрения этого теста в широкую клиническую практику [5]. Тем не менее вопросы

этиологической диагностики БГСА-фарингита не имеют удовлетворительного решения ввиду частого носительства БГСА у детей — до 26% [12], при котором использование лабораторных тестов не позволяет отличить это состояние от БГСА-фарингита.

НЕКАРДИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СРЕПТОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ И ИХ ДИАГНОСТИКА

Жизнеугрожающие состояния, вызванные БГСА, связаны с инвазивной инфекцией, критерием которой является выделение данного вида стрептококка из любой стерильной в норме ткани [13]. В структуру инвазивных форм, вызванных БГСА, входят скарлатина (36%), флегмона (39%), некротический фасциит (7,5%), пневмония (14,1%), первичная бактериемия (19,6%), синдром токсического шока (2,7%) [14–16].

Таблица 2. Методы диагностики инфекций, вызванных БГСА

Table 2. Diagnostic techniques for GABHS infections

Метод Technique	Принцип метода Principle	Преимущества Advantages	Ограничения Limitations
Микроскопический метод Microscopy	Окраска анилиновыми красителями элементов клеточной стенки микроорганизма Aniline staining of microbial cell wall structures	Скорость проведения исследования Rapid test	Отсутствие возможности видовой идентификации. Неприменимы для нестерильного в норме клинического материала No species identification. Do not apply for normally non-sterile clinical material
Культуральный метод Culture	Посев на плотные питательные среды с последующей идентификацией различными методами Inoculation (dense culture media) and identification using various techniques	Является «золотым стандартом» диагностики стрептококковых инфекций. Возможность определения чувствительности к антимикробным препаратам The gold standard to diagnose streptococcal infections. Evaluation of antibiotic susceptibility	Время исследования 24–72 ч. Необходимость проведения идентификации с использованием дополнительных реактивов или оборудования. Может быть ложноотрицательным на фоне проводимой антибактериальной терапии Duration 24–72 hours. Additional reagents and equipment are required. False-negative results in the setting of antibacterial treatment
	Идентификация вида/группы проводится по определению специфических биохимических тестов (тест гидролиза пиррол идолил-β-нафтиламида (ПИР-тест)) и тестов по определению чувствительности к определенным антибактериальным препаратам (бацитрацин, триметроприм/сульфометаксазол) серотипированием, методом MALDI-ToF масс-спектрометрии Species/group identification implies specific biochemical tests (pyrrolidonyl arylamidase [PYR] test) and tests evaluating susceptibility to certain antibiotics (bacitracin, trimethoprim/sulfamethoxazole), serotyping, MALDI-ToF mass spectrometry		
Имунохроматографический экспресс-тест Immuno-chromatography	Одностадийный иммунохроматографический метод для выявления специфических антигенов One-step immunochromatographic test to detect specific antigens	Скорость проведения. Высокая для экспресс-теста специфичность и чувствительность Rapid test. High (for express testing) specificity and sensitivity	Тест носит ориентировочный характер. Не дает данных о чувствительности к антибактериальным препаратам Indicative only. No data on antibacterial susceptibility
Молекулярно-генетические исследования Genetic testing	Emm-типирование Emm typing Мультилокусное типирование Multilocus sequence typing	Возможность эпидемиологической расшифровки вспышек Epidemiological deciphering of outbreaks	Высокая стоимость исследования. Необходимость использования дорогостоящего оборудования High cost. Expensive equipment
Обнаружение антител к стрептолизину O Anti-streptolysin-O antibodies	Латекс-агглютинация Latex agglutination test Иммунотурбидиметрия Immunoturbidimetry	Высокая специфичность и чувствительность при вторичных стрептококковых инфекциях, тонзиллите, ангине High specificity and sensitivity in secondary streptococcal infections, tonsillitis, angina	Повышение уровня происходит через 1 нед. после заболевания. Не являются специфическими маркерами для некоторых локализованных и генерализованных форм Antibodies levels increase 1 week after disease onset. Nonspecific markers of some localized and systemic forms

Частота инвазивных форм, вызванных БГСА, составляет 2,45 случая на 100 000 населения в странах с высоким уровнем дохода, но описаны сезонные колебания и временное увеличение конкретных типов возбудителя, летальность от которых может достигать 100% [17]. Так, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, летальность от инвазивных форм в 2015 г. составила 0,49 случая на 100 000 населения (заболеваемость — 4,8 на 100 000 населения) [18]. В России наибольшее число случаев стрептококковой инфекции было зарегистрировано в 2014 г., из них 5 случаев септицемии со смертельным исходом [19].

Инвазивные инфекции связаны с особыми видами *Streptococcus pyogenes*, продуцирующими стрептококковый пиогенный экзотоксин — семейство бактериальных суперантигенов, включающих классический токсин скарлатины (*S. pyogenes* exotoxins A, C), специфическую сериновую протеиназу и набор недавно открытых суперантигенов стрептококка, например митогенный фактор. Суперантигены — это мощные иммуностимуляторы, вызывающие пролиферацию Т-лимфоцитов с последующим выбросом воспалительных цитокинов, с которыми связано развитие шока и полиорганной недостаточности [20]. Заболеваемость синдромом стрептококкового токсического шока (СТШ) составляет 1–5 случаев на 100 000 населения, что подтверждено несколькими популяционными исследованиями [21]. Эта форма характеризуется внезапным и очень быстрым возникновением симптомов и сопровождается септицемией [22]. СТШ гораздо чаще возникает при поверхностном поражении кожи (импетиго, порезы, ожоги, раны), чем при БГСА-фарингите [23]. Необходимо учесть, что развитию СТШ при повреждении мягких тканей может предшествовать значительно более выраженный болевой синдром, который можно считать предиктором СТШ. Известны критерии стандартного случая СТШ. Это выделение *S. pyogenes* в сочетании с гипотонией и, как минимум, двумя признаками полиорганной недостаточности. При выделении *S. pyogenes* из нестерильного локуса и отсутствии другой идентифицированной этиологии заболевания СТШ следует считать вероятным. При выделении *S. pyogenes* из стерильного локуса СТШ является подтвержденным. Риск летальности от СТШ до 50–100% возникает при его ассоциации с некротизирующим фасциитом и миозитом. Следует отметить, что, по мнению многих исследователей, в настоящее время СТШ может протекать в более легкой форме и не сопровождаться некрозом мягких тканей и выраженной гипотонией [24].

Стрептококковая пневмония чаще развивается у детей, ее удельный вес составляет около 10% среди очаговых пневмоний другой этиологии. Основные симптомы: лихорадка, кашель, одышка; возможные осложнения — гнойный плеврит, перикардит, гломерулонефрит. Среди взрослого населения стрептококковая пневмония встречается в 1–4% случаев, у детей раннего возраста — в 20% случаев [25]. Чаще всего развивается сегментарная или интерстициальная пневмония. В легочной ткани стрептококк поражает межальвеолярные перегородки. Стрептококковая инфекция распространяется по лимфатической системе и гематогенным путем, вызывая образование выпота серозного или гнойного характера. У 60% детей развиваются параневмонический плеврит и эмпиема плевры, у 35% пациентов — гнойный перикардит, легочные абсцессы в зоне пневмонического очага. У новорожден-

ных стрептококковая инфекция может сопровождаться внутриутробным сепсисом с развитием дыхательных расстройств. Диагноз стрептококковой пневмонии подтверждается результатами бактериологического посева мокроты. При условии проведения своевременной антибиотикотерапии течение стрептококковой пневмонии благоприятное, летальность невысокая.

Скарлатина относится к одним из актуальных классических проявлений БГСА в педиатрии. За последние 50 лет отмечен рост заболеваемости скарлатиной во всем мире, которая в 2015 г. достигла 17,5 тыс. случаев. Так, в Великобритании за последние 3 года зарегистрированы даже эпидемии скарлатины [26]. В Южной Корее увеличилось число больных скарлатиной с 0,3 на 100 000 населения в 2008 г. до 13,7 на 100 000 населения в 2015 г. Ученые связывают этот факт с циркуляцией высоковирулентного штамма [27]. В России заболеваемость скарлатиной среди детского населения в последние годы достоверно уменьшилась с 240,7 до 129,7 на 100 000 населения [19].

К иммунопатологическим формам относят острую ревматическую лихорадку (ОРЛ), постстрептококковый гломерулонефрит (ПГ), постстрептококковые аутоиммунные заболевания центральной нервной системы, в том числе нейropsychические расстройства. Существующие варианты заболевания вызываются различными штаммами стрептококка. Каждый тип стрептококковой инфекции имеет свой уникальный набор клинических проявлений [20].

Постстрептококковый гломерулонефрит может сопровождаться быстрым ухудшением функции почек из-за воспалительной реакции, в основе которой лежит реакция гиперчувствительности III типа, вызванная нефрогенными штаммами БГСА. Заболевание поражает клубочки и мелкие кровеносные сосуды почек. ПГ чаще всего проявляется у детей через 1–2 нед. после боли в горле или через 6 нед. после кожной инфекции (импетиго) [28]. Связанный с нефритом рецептор плазмينا (Nephritis-Associated Plasmin Receptor, NAP1r) и стрептококковый пиогенный экзотоксин В (Streptococcal Pyrogenic Exotoxin B, SPEB) служат двумя общими антигенами, связанными с патогенезом ПГ. Они приводят к гипокомплементемии и обладают сродством к плазмину и белкам клубочков. Клиническая картина ПГ может варьировать от субклинического течения до почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии [29]. ПГ обычно проявляется такими признаками нефритического синдрома, как гематурия, олигурия, гипертензия и отеки. Реже проявления могут имитировать нефротический синдром со значительной протеинурией [30].

За последние три десятилетия заболеваемость ПГ значительно снизилась в развитых странах, таких как США, Великобритания, страны Центральной Европы и Япония. Причина такого прогресса заключается в антибиотикопрофилактике и улучшении гигиенического состояния. В этих странах ПГ чаще встречается у взрослых пациентов, страдающих хроническими тяжелыми заболеваниями [31]. Тем не менее до сих пор стрептококковая инфекция остается самой частой причиной гломерулонефрита у детей в США [32]. Более высокую заболеваемость ПГ можно отметить в развивающихся странах из-за увеличения кожных инфекций (пиодермии). Так, ПГ является наиболее частой причиной повреждения почек у детей на Ближнем Востоке, в Африке, Австралии. Ежегодно отмечается прирост новых случаев ПГ в развивающихся странах — от 8,5 до 28,5 на 100 000 человек [30–32]. Около 97% зарегистриро-

ванных случаев ПГ приходится на неблагополучные страны. Болезнь чаще всего поражает детей в возрасте от 3 до 12 лет (с пиком заболеваемости в возрасте от 5 до 6 лет) и пожилых людей старше 60 лет. Прогноз ПГ благоприятный, особенно у детей, полное выздоровление обычно наступает в течение 6–8 нед. Рецидивы наблюдаются редко, и болезнь обычно не приводит к осложнениям. Исключения составляют взрослые пациенты, у них в 50% случаев может наблюдаться снижение функции почек, гипертония или стойкая протеинурия [33].

Постстрептококковый артрит (ПА) характеризуется внезапным появлением боли в суставах (чаще — крупных) через 7–10 дней после перенесенного фарингита. Как правило, ПА асимметричный и немигрирующий, продолжающийся от 8 до 156 дней и сопровождающийся припухлостью, синовитом, подтвержденным при помощи ультразвукового исследования. ПА отличается от мигрирующего артрита при ОРЛ отсутствием других критериев Джонса, характерных для ОРЛ. Маркеры воспаления, как правило, менее выражены, чем при ОРЛ, а нестероидные противовоспалительные препараты гораздо менее эффективны [34]. Посевы и иммунологические исследования крови через 1 мес. и более после лечения дали отрицательные результаты в 90,5% случаев.

В 1998 г. был описан новый синдром, названный PANDAS (детское аутоиммунное нейропсихиатрическое заболевание, связанное со стрептококками группы А, Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcus). Через 3 мес. после повторного эпизода фарингита, вызванного БГСА, внезапно появляются неприятные мысли и желание часто мыть руки без видимой причины, меняется мимика, возникают тикообразные гиперкинезы [35]. Исследование американских ученых показало, что множественные инфекции БГСА в течение одного года увеличивают риск нейропсихиатрических симптомов, но при этом в других исследованиях не продемонстрировано подобной взаимосвязи [36, 37]. Было предложено пять клинических критериев для диагностики: обсессивно-компульсивное расстройство или тики; начало препубертатного синдрома; эпизодическое течение, характеризующееся острым тяжелым началом и резким обострением симптомов; неврологические нарушения, такие как хореоформные движения во время обострения симптомов; временная взаимосвязь между БГСА-инфекцией и обострением симптомов. Исход данного синдрома во многом зависит от обеспечения индивидуального подхода к лечению [38].

Принципом антибиотикотерапии острых БГСА-инфекций является предпочтительное использование β-лактамов. Из пероральных препаратов фармакокинетическими преимуществами в виде большей биодоступности перед ампициллином и феноксиметилпенициллином обладает амоксициллин. Из цефалоспоринов наиболее подходящими являются препараты I поколения. Макролиды рассматриваются как препараты резерва при непереносимости β-лактамов. К их недостаткам можно отнести меньшую эффективность, частично обусловленную возрастающей резистентностью. Использование фторхинолонов I поколения нерационально ввиду их неэффективности, а спектр действия левофлоксацина — наиболее известного респираторного фторхинолона — представляется избыточным, к тому же нежелательные эффекты наблюдаются чаще, чем у β-лактамов [39].

ПРОБЛЕМА ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Заболеваемость хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) в последние годы имеет достоверную тенденцию к росту. Этой формой стрептококковой инфекции в среднем заболевают в 5 раз чаще, чем ОРЛ. Изучение эпидемиологии ОРЛ за период 2009–2016 гг. показало отсутствие тенденции к снижению распространенности данного заболевания, тогда как с 1996 по 2007 г. она достоверно снижалась [5]. Анализ эпидемической ситуации по стрептококковой инфекции в России в последние годы показал, что наиболее высокий уровень заболеваемости ОРЛ в РФ (5,9 на 100 000 населения) отмечается среди подростков. Этот факт позволяет отнести данный возраст к группе риска. Кроме этого, выявлен достоверный рост показателей заболеваемости ХРБС с 2009 по 2016 г. [39]. Можно отметить менее выраженный рост ОРЛ и ее долгосрочного осложнения — ХРБС в странах с высоким уровнем доходов, в основном из-за улучшения социально-экономического положения населения и эффективного инфекционного контроля с помощью бензатина пенициллина [40]. Тем не менее в нескольких развитых странах, таких как Австралия и Новая Зеландия, ХРБС остается актуальной проблемой, особенно для коренных народов, например австралийских аборигенов, в основном из-за плохой доступности медицинских ресурсов [41]. В странах с низким и средним уровнем доходов ХРБС остается серьезной проблемой здравоохранения из-за перенаселения, плохой гигиены и низкой приверженности вторичной профилактике [42]. По оценке D.A. Watkins et al. [37], в 2015 г. во всем мире было диагностировано около 33,4 млн случаев ХРБС, при этом менее 1% случаев приходилось на страны с высоким уровнем доходов. Число лет жизни с поправкой на инвалидность из-за ХРБС составляет 0,43% от общемирового количества лет жизни с поправкой на инвалидность по любой причине. Самая высокая стандартизованная по возрасту смертность наблюдалась в Океании, Южной Азии и Центральной Африке к югу от Сахары, в то время как наибольшее количество смертей от ХРБС, в порядке убывания, наблюдалось в Индии, Китае и Пакистане [39]. В Латинской Америке значительная часть населения подвержена высокому риску ХРБС [43]. Интересный пример являет Бразилия, где наблюдалось впечатляющее снижение заболеваемости и смертности от ХРБС, в то время как ее распространенность (от 1 до 7 случаев на 1000 населения) оставалась высокой по сравнению с развитыми странами (0,1–0,4 случая на 1000 школьников) [44]. Рецидивирующие эпизоды ОРЛ почти у 60% пациентов приводят к ХРБС, проявлением которой является поражение клапанного аппарата. Обычно это происходит через 10–20 лет после первоначального заболевания, но тяжелые случаи ОРЛ могут вызвать повреждение сердечных клапанов в остром периоде, когда у ребенка еще сохраняются симптомы [45].

Осложнения ХРБС включают сердечную недостаточность, эмболический инсульт, эндокардит и фибрилляцию предсердий [46]. Формирующаяся сердечная недостаточность вследствие клапанных поражений, возникающих в том числе и при латентном течении кардита, практически рефрактерна к консервативному лечению [47].

В течение последнего десятилетия интерес к ранней диагностике ХРБС для предотвращения рецидивов ОРЛ привел к увеличению числа скрининговых исследований

на основе эхокардиографии (ЭхоКГ) [48]. Более того, крупномасштабный скрининг с использованием портативного ЭхоКГ-оборудования становится все более осуществимым и чрезвычайно эффективным в регионах с высокой распространенностью заболевания [2]. Ранние популяционные эпидемиологические исследования распространности ХРБС опирались в основном на клинические исследования [47]. Первая программа скрининга, в которой участвовали 16 развивающихся стран, полагалась исключительно на аускультацию сердца для диагностики ХРБС. Впоследствии скрининг ХРБС начал включать ЭхоКГ для подтверждения заболевания в клинически подозреваемых случаях [49]. Аускультация сердца имеет низкую чувствительность и специфичность для диагностики ХРБС. Последующие исследования неизменно подчеркивали превосходство ЭхоКГ в выявлении субклинического течения болезни [49].

Принимая во внимание проблемы, связанные с крупномасштабным скринингом, и критерии, используемые при диагностике ХРБС, Всемирная федерация сердца (WHF) разработала научно обоснованный подход к стандартизации ЭхоКГ-параметров для диагностики ХРБС [50]. Эти текущие критерии учитывают как морфологические, так и функциональные изменения клапанов сердца и предназначены для повышения точности диагностики ХРБС у детей без ОРЛ в анамнезе [43]. Недавно было показано, что распространенность субклинической ХРБС в 7–8 раз выше, чем распространенность клинически манифестного заболевания [51].

Обнаруженная при ЭхоКГ-исследовании ХРБС определяется как латентная в том случае, если отсутствуют аускультативные признаки вальвулита, предшествующей ОРЛ или известной ХРБС [52]. Предыдущие исследования естественного течения латентной ХРБС выявили прогрессирование клапанных поражений за относительно короткий период наблюдения [53]. В исследованиях с использованием ЭхоКГ применяются разные критерии определения прогрессирования, что, несомненно, должно стать поводом для разработки стандартного подхода [54]. Большинство детей с пограничными или умеренно выраженными ЭхоКГ-признаками латентной ХРБС подвергаются риску прогрессирования заболевания [53], особенно при наличии выраженных клапанных поражений [55]. Необходимость раннего начала долговременного лечения бензатина бензилпенициллином обусловлена хорошо доказанной эффективностью в предотвращении прогрессирования клапанных поражений [56].

Глобальный план действий ВОЗ нацелен на сокращение на 25% преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний к 2025 г. Контроль и профилактика ХРБС будут играть важную роль в достижении этой цели [46, 57]. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что в обозримом будущем человечество не сможет избавиться от БГСА-инфекции. Волнообразный характер заболеваемости ОРЛ, очевидно обусловленный эпизодическим преобладанием ревматогенных штаммов БГСА, требует постоянного внимания клиницистов, обозначая ревматическую болезнь сердца как неисчезающую проблему.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распознавание и лечение стрептококковых инфекций было и остается актуальной проблемой педиатрии. Хотя понимание патогенеза заболеваний, вызванных БГСА,

в последние годы значительно улучшилось, ключевые вопросы еще предстоит решить. Профилактика и раннее лечение стрептококковых инфекций — наиболее важные шаги в снижении частоты этих заболеваний.

Комплексный анализ эпидемических показателей и исходов постстрептококковых заболеваний демонстрирует высокую распространенность нераспознанной ОРЛ с исходом в ХРБС. В современных условиях ЭхоКГ-скрининг призван сыграть ключевую роль в повышении точности диагностики, осуществлении глобального контроля над ХРБС и уменьшении бремени болезни.

Литература

- Dietrich M.L., Steele R.W. Group A Streptococcus. *Pediatr Rev.* 2018;39(8):379–391. DOI: 10.1542/pir.2017-0207.
- Аксенова А.В., Абельдяев Д.В., Глушкова Е.В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе. *Клиницист.* 2020;14(1–2):14–23. DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-14-23.
- Chen M., Yao W., Wang X. et al. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(9):e158–162. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825874f3.
- Guy R., Williams C., Irvine N. et al. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/2014. *Euro Surveill.* 2014;19(12):20749. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.12.20749.
- Брико Н.И., Глушкова Е.В. Состояние и тенденции эпидемической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2018;1:10–16. DOI: 10.36233/0372-9311-2018-1-10-16.
- Белов Б.С. Диагностика и рациональная антибактериальная терапия А-стрептококковых инфекций глотки как основа первичной профилактики острой ревматической лихорадки. *Медицинский совет.* 2016;4:56–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-4-56-63.
- Mustafa Z., Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:563627. DOI: 10.3389/fcimb.2020.563627.
- McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ.* 2000;163(7):811–815.
- Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. Т. 2. Под ред. В.В. Долгова, В.В. Миньшикова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Руководство по медицинской микробиологии: учеб. пособие. Под ред. Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. М.: БИНОМ; 2010.
- Manual of clinical microbiology. Ed. J.H. Jorgensen, M.A. Pfaller, K.C. Carroll. 11th ed. Washington: ASM Press; 2015.
- Otlu B., Karakurt C., Bayindir Y. et al. Carriage of Streptococcus pyogenes in primary school children: M-protein types, pyrogenic toxin genes, and investigation of the clonal relationships between the isolates. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(3):301–313. DOI: 10.5578/mb.9311.
- Stevens D.L., Bryant A.E. Severe Group A Streptococcal Infections. In: Ferretti J.J., Stevens D.L., Fischetti V.A., eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
- Teatero S., McGeer A., Tyrrell G.J. et al. Canada-Wide Epidemic of emm74 Group A Streptococcus Invasive Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(5):ofy085. DOI: 10.1093/ofid/ofy085.
- Popescu C., Leuştean A., Orfanu A.E. et al. Neutropenia and T-Wave Inversion as Toxin-Mediated Complications of a Streptococcal Infection. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2017;3(4):166–171. DOI: 10.1515/jccm-2017-0030.
- Van den Boogaard J., Hahne S.J., Te Wierik M.J. et al. Out-of-season increase of puerperal fever with group A Streptococcus infection: a case-control study, Netherlands, July to August 2018. *Euro Surveill.* 2020;25(40):1900589. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.40.1900589.
- Мескина Е.Р., Хадисова М.К. Инвазивная стрептококковая группы А инфекция у детей: обзор литературы и клинический случай синдрома токсического шока и осложненной внебольничной пневмонии

- у ребенка с пороком развития легкого. Альманах клинической медицины. 2018;46(2):171–183. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-171-183.
18. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group A Streptococcus; 2015.
19. Краснова Е.И. Стрептококковая инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ; 2015.
20. Imöhl M., Fitzner C., Perniciaro S. et al. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive Streptococcus pyogenes disease in Germany from 2009 to 2014. PLoS One. 2017;12(7):e0180757. DOI: 10.1371/journal.pone.0180757.
21. Schwartz B., Facklam R.R., Breiman R.F. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. Lancet. 1990;336(8724):1167–1171. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92777-f.
22. Oppegaard O., Mylvaganam H., Kittang B.R. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey. Clin Microbiol Infect. 2015;21(2):171–178. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.08.019.
23. Spaulding A.R., Salgado-Pabón W., Kohler P.L. et al. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. Clin Microbiol Rev. 2013;26(3):422–447. DOI: 10.1128/CMR.00104-12.
24. Schlievert P.M., Bohach G.A. Staphylococcal and streptococcal superantigens: an update. In: Kotb M., Fraser J.D., eds. Superantigens: molecular basis for their role in human diseases. Washington: ASM Press; 2007.
25. Andrade D.C., Borges I.C., Vilas-Boas A.L. et al. Infection by Streptococcus pneumoniae in children with or without radiologically confirmed pneumonia. J Pediatr (Rio J). 2018;94(1):23–30. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.004.
26. Lamagni T., Guy R., Chand M. et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014–16: a population-based surveillance study. Lancet Infect Dis. 2018;18(2):180–187. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30693-X.
27. Park D.W., Kim S.H., Park J.W. et al. Incidence and Characteristics of Scarlet Fever, South Korea, 2008–2015. Emerg Infect Dis. 2017;23(4):658–661. DOI: 10.3201/eid2304.160773.
28. Balasubramanian R., Marks S.D. Post-infectious glomerulonephritis. Paediatr Int Child Health. 2017;37(4):240–247. DOI: 10.1080/20469047.2017.1369642.
29. Rodriguez-Iturbe B., Haas M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. In: Ferretti J.J., Stevens D.L., Fischetti V.A., eds. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
30. VanDeVoorde R.G. 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. Pediatr Rev. 2015;36(1):3–12. DOI: 10.1542/pir.36-1-3.
31. Kasahara T., Hayakawa H., Okubo S. et al. Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately diagnosed. Pediatr Int. 2001;43(4):364–367. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2001.01410.x.
32. Rawla P., Padala S.A., Ludhwani D. Poststreptococcal Glomerulonephritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30855843.
33. Maness D.L., Martin M., Mitchell G. Poststreptococcal Illness: Recognition and Management. Am Fam Physician. 2018;97(8):517–522.
34. Martin W.J., Steer A.C., Smeesters P.R. et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. Autoimmun Rev. 2015;14(8):710–725. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.04.005.
35. Farhood Z., Ong A.A., Discolo C.M. PANDAS: A systematic review of treatment options. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016;89:149–153. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.08.008.
36. Костик И.А., Костик М.М. Современные подходы к диагностике и лечению PANS/PANDAS. Вопросы современной педиатрии. 2019;18(5):324–338. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2055.
37. Watkins D.A., Johnson C.O., Colquhoun S.M. et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. N Engl J Med. 2017;377(8):713–722. DOI: 10.1056/NEJMoa1603693.
38. Animasahun B.A., Madise Wobo A.D., Itiola A.Y. et al. The burden of rheumatic heart disease among children in Lagos: how are we fairing? Pan Afr Med J. 2018;29:150. DOI: 10.11604/pamj.2018.29.150.12603.
39. Белов Б.С. А-стрептококковая инфекция глотки: диагностика и рациональная антибактериальная терапия. Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(5–6):68–75.
40. Roberts K., Maguire G., Brown A. et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in high and low risk Australian children. Circulation. 2014;129(19):1953–1961. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003495.
41. Zühlke L., Karthikeyan G., Engel M.E. et al. Clinical Outcomes in 3343 Children and Adults With Rheumatic Heart Disease From 14 Low- and Middle-Income Countries: Two-Year Follow-Up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). Circulation. 2016;134(19):1456–1466. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024769.
42. Nascimento B.R., Beaton A.Z., Nunes M.C. et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVRA study. Int J Cardiol. 2016;219:439–445. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.088.
43. Ribeiro A.L., Duncan B.B., Brant L.C. et al. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. Circulation. 2016;133(4):422–433. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
44. Engelman D., Wheaton G.R., Mataika R.L. et al. Screening-detected rheumatic heart disease can progress to severe disease. Heart Asia. 2016;8(2):67–73. DOI: 10.1136/heartasia-2016-010847.
45. Leal M.T., Passos L.S., Guarçoni F.V. et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. Rev Soc Bras Med Trop. 2019;52:e20180041. DOI: 10.1590/0037-8682-0041-2019.
46. Zühlke L., Mayosi B.M. Echocardiographic screening for subclinical rheumatic heart disease remains a research tool pending studies of impact on prognosis. Curr Cardiol Rep. 2013;15(3):343. DOI: 10.1007/s11886-012-0343-1.
47. Saxena A., Zühlke L., Wilson N. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease: Issues for the cardiology community. Glob Heart. 2013;8(3):197–202. DOI: 10.1016/j.gheart.2013.08.004.
48. Roberts K., Colquhoun S., Steer A. et al. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. Nat Rev Cardiol. 2013;10(1):49–58. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.157.
49. Reményi B., Wilson N., Steer A. et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. Nat Rev Cardiol. 2012;8(5):297–309. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.7.
50. Rothenbühler M., O’Sullivan C.J., Stortecky S. et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: a systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. Lancet Glob Health. 2014;2(12):e717–726. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70310-9.
51. Watkins D.A., Beaton A.Z., Carapetis J.R. et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2018;72(12):1397–1416. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.063.
52. Beaton A., Aliku T., Dewyer A. et al. Latent Rheumatic Heart Disease: Identifying the Children at Highest Risk of Unfavorable Outcome. Circulation. 2017;136(23):2233–2244. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029936.
53. Karthikeyan G. Measuring and reporting disease progression in subclinical rheumatic heart disease. Heart Asia. 2016;8(2):74–75. DOI: 10.1136/heartasia-2016-010857.
54. Cannon J., Roberts K., Milne C., Carapetis J.R. Rheumatic Heart Disease Severity, Progression and Outcomes: A Multi-State Model. J Am Heart Assoc. 2017;6(3):e003498. DOI: 10.1161/JAHA.116.003498.
55. Zühlke L., Engel M.E., Lemmer C.E. et al. The natural history of latent rheumatic heart disease in a 5 year follow-up study: a prospective observational study. BMC Cardiovasc Disord. 2016;16:46. DOI: 10.1186/s12872-016-0225-3.
56. White A. WHO Resolution on rheumatic heart disease. Eur Heart J. 2018;39(48):4233. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy764.
57. Pastore S., De Cunto A., Benettoni A. et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. Rheumatology (Oxford). 2011;50(2):396–400. DOI: 10.1093/rheumatology/keq290.

References

- Dietrich M.L., Steele R.W. Group A Streptococcus. Pediatr Rev. 2018;39(8):379–391. DOI: 10.1542/pir.2017-0207.
- Aksenova A.V., Abeldyaev D.V., Glushkova E.V. Epidemiological aspects of streptococcal and post-streptococcal diseases in the Russian Federation at the present stage. Clinician. 2020;14(1–2):14–23 (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-14-23.

3. Chen M., Yao W., Wang X. et al. Outbreak of scarlet fever associated with emm12 type group A Streptococcus in 2011 in Shanghai, China. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(9):e158–162. DOI: 10.1097/INF.0b013e31825874f3.
4. Guy R., Williams C., Irvine N. et al. Increase in scarlet fever notifications in the United Kingdom, 2013/2014. *Euro Surveill.* 2014;19(12):20749. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.12.20749.
5. Briko N.I., Glushkova E.V. The state and trends of the epidemic situation of streptococcal (group A) infection in Russia in recent years. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2018;1:10–16 (in Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2018-1-10-16.
6. Belov B.S. Diagnosis and rational antibacterial therapy of A-streptococcal infections of the pharynx as the basis for primary prevention of acute rheumatic fever. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;4:56–63 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-4-56-63.
7. Mustafa Z., Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:563627. DOI: 10.3389/fcimb.2020.563627.
8. McIsaac W.J., Goel V., To T., Low D.E. The validity of a sore throat score in family practice. *CMAJ.* 2000;163(7):811–815.
9. Clinical laboratory diagnostics: national guidelines. Vol. 2. Edited by V.V. Dolgov, V.V. Menshikov. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).
10. Manual of Medical Microbiology: a study guide. Ed. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M. Private medical microbiology and etiological diagnostics of infections. M.: BINOM; 2010 (in Russ.).
11. Manual of clinical microbiology. Ed. J.H. Jorgensen, M.A. Pfaller, K.C. Carroll. 11th ed. Washington: ASM Press; 2015.
12. Otlu B., Karakurt C., Bayındır Y. et al. Carriage of Streptococcus pyogenes in primary school children: M-protein types, pyrogenic toxin genes, and investigation of the clonal relationships between the isolates. *Mikrobiyol Bul.* 2015;49(3):301–313. DOI: 10.5578/mb.9311.
13. Stevens D.L., Bryant A.E. Severe Group A Streptococcal Infections. In: Ferretti J.J., Stevens D.L., Fischetti V.A., eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
14. Teatero S., McGeer A., Tyrrell G.J. et al. Canada-Wide Epidemic of emm74 Group A Streptococcus Invasive Disease. *Open Forum Infect Dis.* 2018;5(5):ofy085. DOI: 10.1093/ofid/ofy085.
15. Popescu C., Leuştean A., Orfanu A.E. et al. Neutropenia and T-Wave Inversion as Toxin-Mediated Complications of a Streptococcal Infection. *J Crit Care Med (Targu Mures).* 2017;3(4):166–171. DOI: 10.1515/jccm-2017-0030.
16. Van den Boogaard J., Hahne S.J., Te Wierik M.J. et al. Out-of-season increase of puerperal fever with group A Streptococcus infection: a case-control study, Netherlands, July to August 2018. *Euro Surveill.* 2020;25(40):1900589. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.40.1900589.
17. Meskina E.R., Khadisova M.K. Invasive streptococcal group A infection in children: a review of the literature and a clinical case of the toxic shock syndrome and complicated community-acquired pneumonia in a child with a lung malformation. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2018;46(2):171–183 (in Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-2-171-183.
18. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group A Streptococcus; 2015.
19. Krasnova E.I. Streptococcal infection. Clinical and diagnostic, therapeutic and preventive aspects. Novosibirsk: Sibmedizdat NSMU; 2015 (in Russ.).
20. Imöhl M., Fitzner C., Perniciaro S. et al. Epidemiology and distribution of 10 superantigens among invasive Streptococcus pyogenes disease in Germany from 2009 to 2014. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180757. DOI: 10.1371/journal.pone.0180757.
21. Schwartz B., Facklam R.R., Breiman R.F. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA. *Lancet.* 1990;336(8724):1167–1171. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92777-f.
22. Oppegaard O., Mylvaganam H., Kittang B.R. Beta-haemolytic group A, C and G streptococcal infections in Western Norway: a 15-year retrospective survey. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(2):171–178. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.08.019.
23. Spaulding A.R., Salgado-Pabón W., Kohler P.L. et al. Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(3):422–447. DOI: 10.1128/CMR.00104-12.
24. Schlievert P.M., Bohach G.A. Staphylococcal and streptococcal superantigens: an update. In: Kotb M., Fraser J.D., eds. *Superantigens: molecular basis for their role in human diseases.* Washington: ASM Press; 2007.
25. Andrade D.C., Borges I.C., Vilas-Boas A.L. et al. Infection by Streptococcus pneumoniae in children with or without radiologically confirmed pneumonia. *J Pediatr (Rio J).* 2018;94(1):23–30. DOI: 10.1016/j.jped.2017.03.004.
26. Lamagni T., Guy R., Chand M. et al. Resurgence of scarlet fever in England, 2014–16: a population-based surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(2):180–187. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30693-X.
27. Park D.W., Kim S.H., Park J.W. et al. Incidence and Characteristics of Scarlet Fever, South Korea, 2008–2015. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(4):658–661. DOI: 10.3201/eid2304.160773.
28. Balasubramanian R., Marks S.D. Post-infectious glomerulonephritis. *Paediatr Int Child Health.* 2017;37(4):240–247. DOI: 10.1080/20469047.2017.1369642.
29. Rodriguez-Iturbe B., Haas M. Post-Streptococcal Glomerulonephritis. In: Ferretti J.J., Stevens D.L., Fischetti V.A., eds. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
30. VanDeVoorde R.G. 3rd. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: the most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev.* 2015;36(1):3–12. DOI: 10.1542/pir.36-1-3.
31. Kasahara T., Hayakawa H., Okubo S. et al. Prognosis of acute poststreptococcal glomerulonephritis (APSGN) is excellent in children, when adequately diagnosed. *Pediatr Int.* 2001;43(4):364–367. DOI: 10.1046/j.1442-200x.2001.01410.x.
32. Rawla P., Padala S.A., Ludhwani D. Poststreptococcal Glomerulonephritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. PMID: 30855843.
33. Maness D.L., Martin M., Mitchell G. Poststreptococcal Illness: Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2018;97(8):517–522.
34. Martin W.J., Steer A.C., Smeesters P.R. et al. Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmun Rev.* 2015;14(8):710–725. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.04.005.
35. Farhood Z., Ong A.A., Discolo C.M. PANDAS: A systematic review of treatment options. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;89:149–153. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.08.008.
36. Kostik I.A., Kostik M.M. Current approaches to PANS/PANDAS diagnosis and management. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii.* 2019;18(5):324–338 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2055.
37. Watkins D.A., Johnson C.O., Colquhoun S.M. et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. *N Engl J Med.* 2017;377(8):713–722. DOI: 10.1056/NEJMoa1603693.
38. Animasahun B.A., Madise Wobo A.D., Itiola A.Y. et al. The burden of rheumatic heart disease among children in Lagos: how are we fairing? *Pan Afr Med J.* 2018;29:150. DOI: 10.11604/pamj.2018.29.150.12603.
39. Belov B.S. Group A streptococcal pharyngeal infections: diagnosis and rational antibacterial therapy. *Antibiotiki i khimioterapiya.* 2018;63(5–6):68–75 (in Russ.).
40. Roberts K., Maguire G., Brown A. et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in high and low risk Australian children. *Circulation.* 2014;129(19):1953–1961. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003495.
41. Zühlke L., Karthikeyan G., Engel M.E. et al. Clinical Outcomes in 3343 Children and Adults With Rheumatic Heart Disease From 14 Low- and Middle-Income Countries: Two-Year Follow-Up of the Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY Study). *Circulation.* 2016;134(19):1456–1466. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024769.
42. Nascimento B.R., Beaton A.Z., Nunes M.C. et al. Echocardiographic prevalence of rheumatic heart disease in Brazilian schoolchildren: Data from the PROVAR study. *Int J Cardiol.* 2016;219:439–445. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.088.
43. Ribeiro A.L., Duncan B.B., Brant L.C. et al. Cardiovascular Health in Brazil: Trends and Perspectives. *Circulation.* 2016;133(4):422–433. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727.
44. Engelman D., Wheaton G.R., Mataika R.L. et al. Screening-detected rheumatic heart disease can progress to severe disease. *Heart Asia.* 2016;8(2):67–73. DOI: 10.1136/heartasia-2016-010847.
45. Leal M.T., Passos L.S., Guarçoni F.V. et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20180041. DOI: 10.1590/0037-8682-0041-2019.

46. Zühlke L., Mayosi B.M. Echocardiographic screening for subclinical rheumatic heart disease remains a research tool pending studies of impact on prognosis. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15(3):343. DOI: 10.1007/s11886-012-0343-1.
47. Saxena A., Zühlke L., Wilson N. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease: Issues for the cardiology community. *Glob Heart.* 2013;8(3):197–202. DOI: 10.1016/j.ghheart.2013.08.004.
48. Roberts K., Colquhoun S., Steer A. et al. Screening for rheumatic heart disease: current approaches and controversies. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(1):49–58. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.157.
49. Reményi B., Wilson N., Steer A. et al. World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease—an evidence-based guideline. *Nat Rev Cardiol.* 2012;28;9(5):297–309. DOI: 10.1038/nrcardio.2012.7.
50. Rothenbühler M., O’Sullivan C.J., Stortecky S. et al. Active surveillance for rheumatic heart disease in endemic regions: a systematic review and meta-analysis of prevalence among children and adolescents. *Lancet Glob Health.* 2014;2(12):e717–726. DOI: 10.1016/S2214-109X(14)70310-9.
51. Watkins D.A., Beaton A.Z., Carapetis J.R. et al. Rheumatic Heart Disease Worldwide: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(12):1397–1416. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.063.
52. Beaton A., Aliku T., Dewyer A. et al. Latent Rheumatic Heart Disease: Identifying the Children at Highest Risk of Unfavorable Outcome. *Circulation.* 2017;136(23):2233–2244. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029936.
53. Karthikeyan G. Measuring and reporting disease progression in subclinical rheumatic heart disease. *Heart Asia.* 2016;8(2):74–75. DOI: 10.1136/heartasia-2016-010857.
54. Cannon J., Roberts K., Milne C., Carapetis J.R. Rheumatic Heart Disease Severity, Progression and Outcomes: A Multi-State Model. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3):e003498. DOI: 10.1161/JAHA.116.003498.
55. Zühlke L., Engel M.E., Lemmer C.E. et al. The natural history of latent rheumatic heart disease in a 5 year follow-up study: a prospective observational study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16:46. DOI: 10.1186/s12872-016-0225-3.
56. White A. WHO Resolution on rheumatic heart disease. *Eur Heart J.* 2018;39(48):4233. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy764.
57. Pastore S., De Cunto A., Benettoni A. et al. The resurgence of rheumatic fever in a developed country area: the role of echocardiography. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):396–400. DOI: 10.1093/rheumatology/keq290.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Санталова Галина Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0002-6078-2361.

Лебедев Петр Алексеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0003-3501-2354.

Гаранин Андрей Александрович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтической терапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0001-6665-1533.

Лямин Артем Владимирович — д.м.н., доцент, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0002-5905-1895.

Кузин Максим Эдуардович — ординатор кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0003-4656-3995.

Контактная информация: Гаранин Андрей Александрович, e-mail: sameagle@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 30.07.2021.

Поступила после рецензирования 24.08.2021.

Принята в печать 16.09.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Galina V. Santalova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6078-2361.

Petr A. Lebedev — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3501-2354.

Andrey A. Garanin — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Propedeutic Therapy, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6665-1533.

Artem A. Lyamin — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology, and Allergology, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5905-1895.

Maxim E. Kuzin — resident of the Department of Faculty Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4656-3995.

Contact information: Andrey A. Garanin, e-mail: sameagle@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 30.07.2021.

Revised 24.08.2021.

Accepted 16.09.2021.

KidZ

СРЕДСТВА
ДЛЯ ЗДОРОВОГО
ДЕТСТВА



KidZ Мультикомплекс

3+

12 витаминов, 11 минералов,
холин, лецитин + пребиотик



β-каротин,
витамины С, Е
и цинк



Железо



Витамины
группы В



Селен, хром
и марганец



Витамины D3,
K1, кальций
и фосфор



Йод



Магний,
калий и медь



Лецитин
и холин

- Z** Необходимые витамины и минералы для ребенка в одном желе!
- Z** Высокие дозировки активных компонентов для полноценной витаминной поддержки.
- Z** Компоненты из желе хорошо усваиваются.
- Z** Полезный и вкусный желевый батончик, который удобно брать с собой.
- Z** Без консервантов, красителей и искусственных ароматизаторов.



Детям до 7 лет – 1 желе в день
Старше 7 лет – 2 желе в день

Остальные продукты линейки:



Реклама

подробнее на

Kid-Z.ru

ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ **8-800-201-94-73** (с 8:00 до 17:00, по будням)

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-72-77

Один штамм *L. reuteri* — множество возможностей. Актуальные вопросы применения в педиатрии

С.В. Николаева¹, Е.В. Каннер¹, Е.К. Шушакова¹, А.А. Плоскирева^{1,2}¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах оказывают позитивное влияние на здоровье человека. В последние годы были определены механизмы действия пробиотиков, а также получены убедительные данные их эффективности в профилактике кишечных и респираторных инфекций, коррекции аллергических и гастроинтестинальных нарушений, других патологических состояний у детей разного возраста. Многогранность и физиологичность действия пробиотиков при условии тщательного отбора штаммов микроорганизмов и мониторинга их безопасности способствовали появлению на рынке целого ряда их разновидностей. Широко известен один из видов *Lactobacillus* — *Lactobacillus reuteri*, который участвует в модуляции иммунного ответа и оказывает благотворное влияние на здоровье человека, способствует профилактике инфекций и различных заболеваний. В статье представлены основные сведения, подтверждающие эффективность применения *L. reuteri* у детей. Безопасность и переносимость доказаны в многочисленных клинических исследованиях. *L. reuteri* эффективна в профилактике и/или лечении многих заболеваний, включая младенческие колики, диарею, функциональные боли в животе, атопический дерматит, аллергию. *L. reuteri* можно рассматривать как одно из доступных и эффективных средств при коликах и других функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта у детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, пробиотик, *Lactobacillus reuteri*, младенческие колики, диарея, атопический дерматит, аллергия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Николаева С.В., Каннер Е.В., Шушакова Е.К., Плоскирева А.А. Один штамм *L. reuteri* — множество возможностей. Актуальные вопросы применения в педиатрии. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):72–77. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-72-77.

One strain of *L. reuteri* implies many options. Important issues in pediatrics

S.V. Nikolaeva¹, E.V. Kanner¹, E.K. Shushakova¹, A.A. Ploskireva^{1,2}¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Probiotics are living organisms that favor human health if administered in adequate amounts. In recent years, mechanisms of action of probiotics have been described. Moreover, strong evidence of their efficacy for preventing intestinal and respiratory infections, managing allergic and gastrointestinal disorders, and other pathologic conditions in children of different years was retrieved. Complex, physiological effects probiotics (if microbial strains are to be carefully selected and monitored for safety) contributed to the emergence of many probiotic preparations on the market. *Lactobacillus reuteri*, a well-known species of *Lactobacillus*, modulates immune response modulation, prevents infections and diseases, and is beneficial to human health. This paper addresses critical evidence of the efficacy of *L. reuteri* in children. Numerous clinical studies established its safety and tolerability. *L. reuteri* is effective for preventing and treating many diseases, including infantile colic, diarrhea, functional abdominal pain, atopic dermatitis, and allergy. *L. reuteri* is considered one of the available and effective medications for colic and other functional gastrointestinal disorders in children.

KEYWORDS: children, probiotics, *Lactobacillus reuteri*, infantile colic, diarrhea, atopic dermatitis, allergy.

FOR CITATION: Nikolaeva S.V., Kanner E.V., Shushakova E.K., Ploskireva A.A. One strain of *L. reuteri* implies many options. Important issues in pediatrics. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):72–77 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-72-77.

ВВЕДЕНИЕ

Применение пробиотиков в педиатрической практике представляет научный и практический интерес. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах оказывают позитивное влияние на здоровье человека.

К пробиотическим микроорганизмам, которые обладают полезными свойствами, относят *Lactobacillus* spp.,

Bifidobacterium spp., *Saccharomyces boulardii*, *Propionibacterium* spp., *Streptococcus* spp., *Bacillus* spp., *Enterococcus* spp. и некоторые штаммы *Escherichia coli*.

В последние годы интерес к использованию пробиотиков с целью коррекции симптомов некоторых заболеваний, а также для коррекции возможных нежелательных явлений на фоне приема антибиотиков значительно возрос.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

Механизм действия пробиотиков обусловлен улучшением барьерной функции кишечника и иммунитета за счет действия клеточных компонентов и метаболитов этих культур [1–3]. Существуют прямые эффекты, включая молекулярные паттерны, ассоциированные с микроорганизмами (microbe-associated molecular patterns, MAMP) и рецепторами распознавания образов (pattern recognition receptors, PRR), в слизистой оболочке кишечника [4]. MAMP включают флагеллин, липополисахарид, липотейхоевую кислоту, пептидогликан и др. [1] Пробиотики, их метаболиты или клеточные компоненты способны оказывать благоприятное воздействие на уровень микробиоты и, таким образом, стимулировать приобретенный иммунитет, кроме этого, они могут связываться с PRRs в клетках врожденного иммунитета, таких как моноциты/макрофаги, дендритные клетки и NK-клетки, присутствующие в Пейеровых бляшках или в *lamina propria*. Пробиотические бактерии также могут переноситься в мезентериальные лимфатические узлы кишечными дендритными клетками и оказывать влияние на иммунную среду. Взаимодействие с иммунными клетками вызывает их подготовку, которая заключается в эпигенетическом и метаболическом перепрограммировании.

Этот ответ также сопровождается контролируемым высвобождением цитокинов (про- или противовоспалительных, в зависимости от штамма пробиотика), которые также участвуют в этом процессе. Такая неспецифическая стимуляция, оказываемая пробиотиками, может быть связана с их защитными эффектами в различных участках слизистой оболочки. Врожденные клетки «памяти» могут действовать в кишечнике, но также могут достигать других отдаленных участков слизистой и быстро вызывать усиленный иммунный ответ на вторичную стимуляцию через общую слизистую. Кроме того, микробные компоненты могут попасть в костный мозг и взаимодействовать там с плюрипотентными кроветворными клетками, вызывая долговременную память и усиливая миелопоэз, что объясняет преимущества пробиотиков (рис. 1) [5].

Способность микробиоты контролировать все аспекты иммунитета, начиная от ее развития и заканчивая тонкой настройкой в тканях, делает ее представителей замечательными союзниками в борьбе с инфекциями, вызванными различными патогенами или самими членами резидентной микробиоты. Отдельные представители микробиоты кишечника оказывают различные и взаимно дополняющие иммуномодулирующие эффекты в тонкой кишке, толстой

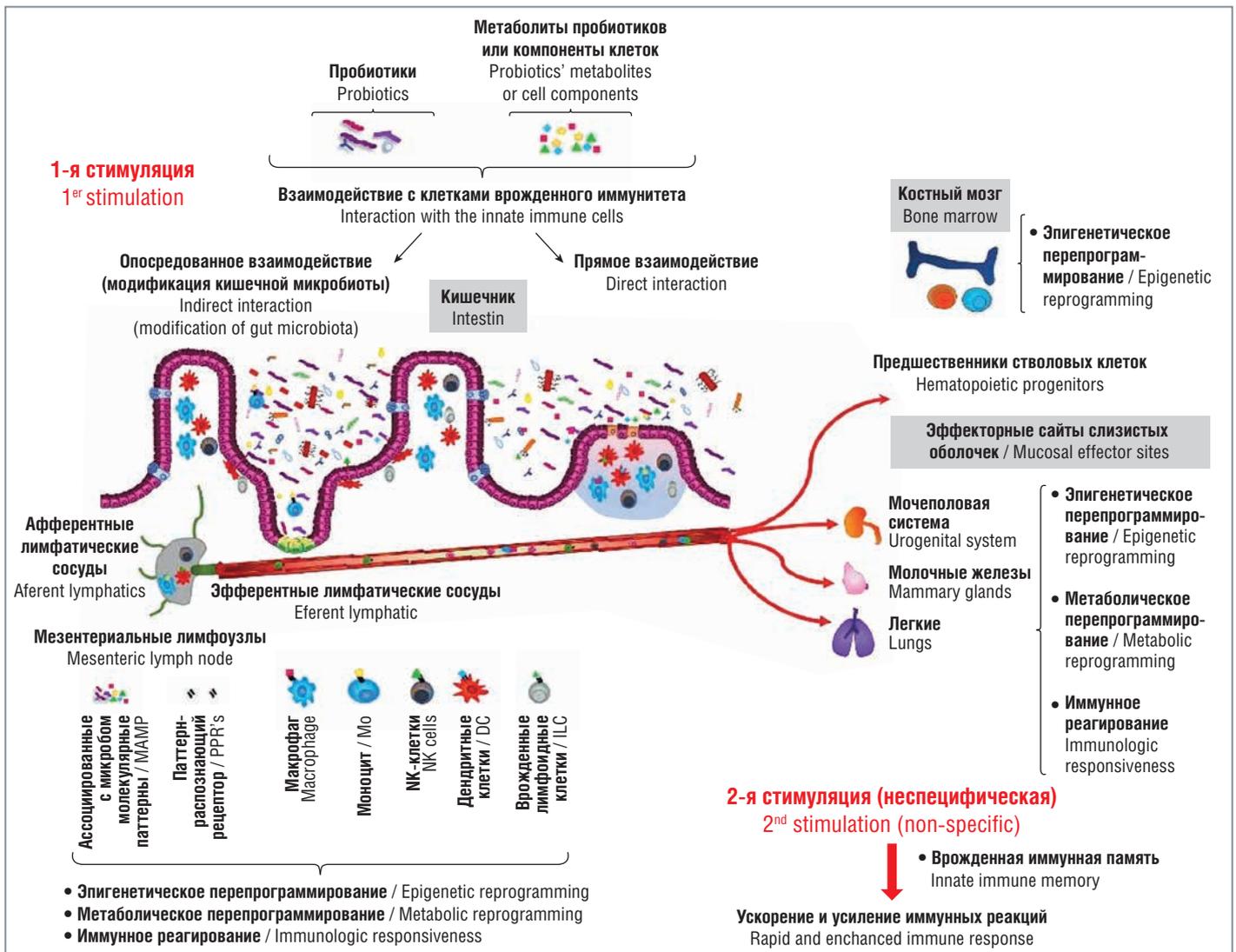


Рис. 1. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков [5]

Fig. 1. Immunomodulating effects of probiotics [5]

кишке и ассоциированных с кишечником органах лимфодной системы (рис. 2). Аккермансия и сегментированные филаментные бактерии (СФБ) способствуют выработке иммуноглобулина G (IgG1) и IgA В-клетками через фолликулярные Т-хелперы. СФБ, *Helicobacter*, *Bacteroides*, *Clostridia* и индигенные грибы совместно формируют баланс провоспалительных Т-хелперов 17 (Th17) и противовоспалительных Т-регуляторных реакций, которые оказывают патологическое воздействие и выполняют тканезащитные функции. При хроническом воспалении кишечника потеря целостности кишечного барьера под воздействием микробов кишечника может активировать клетки врожденного и адаптивного иммунитета для высвобождения провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в кровеносную систему, что приводит к системному воспалению [6].

Ткани, которые являются естественными средами обитания микробиоты, такие как кожа, желудочно-кишечный тракт или легкие, также являются воротами, через которые патогены попадают в организм хозяина, и часто становятся основным местом заражения. Это означает, что первоначальное столкновение патогенов с иммунной системой происходит в среде, обусловленной и регулируемой ее эндогенной микро-

биотой. Представители микробиоты могут напрямую и динамически взаимодействовать с патогенами и иммунными клетками, и результаты этого взаимодействия могут определять патогенез и исход данной инфекции. Адьювантный эффект микробиоты позволяет контролировать паразитарную, вирусную или бактериальную инфекцию не только в месте, колонизированном микробами, но и удаленно за счет способности микробиоты калибровать системный иммунитет. Например, микробиота стимулирует резидентные макрофаги кишечника к быстрой активации ИЛ-1 β [7].

Нерациональное питание, активное использование антибиотиков, экологические проблемы мегаполисов, различные хронические заболевания могут приводить к нарушениям со стороны микробиоты ЖКТ, что, в свою очередь, отрицательно влияет на иммунитет и склонность организма к частым респираторным инфекциям.

Именно благодаря способности пробиотиков влиять на иммунную систему человека использование данных препаратов в качестве неспецифических профилактических средств приобретает все большую популярность. Особенно это актуально в сезон подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Возбудители ОРИ весьма многочисленны и хорошо известны (прежде всего,

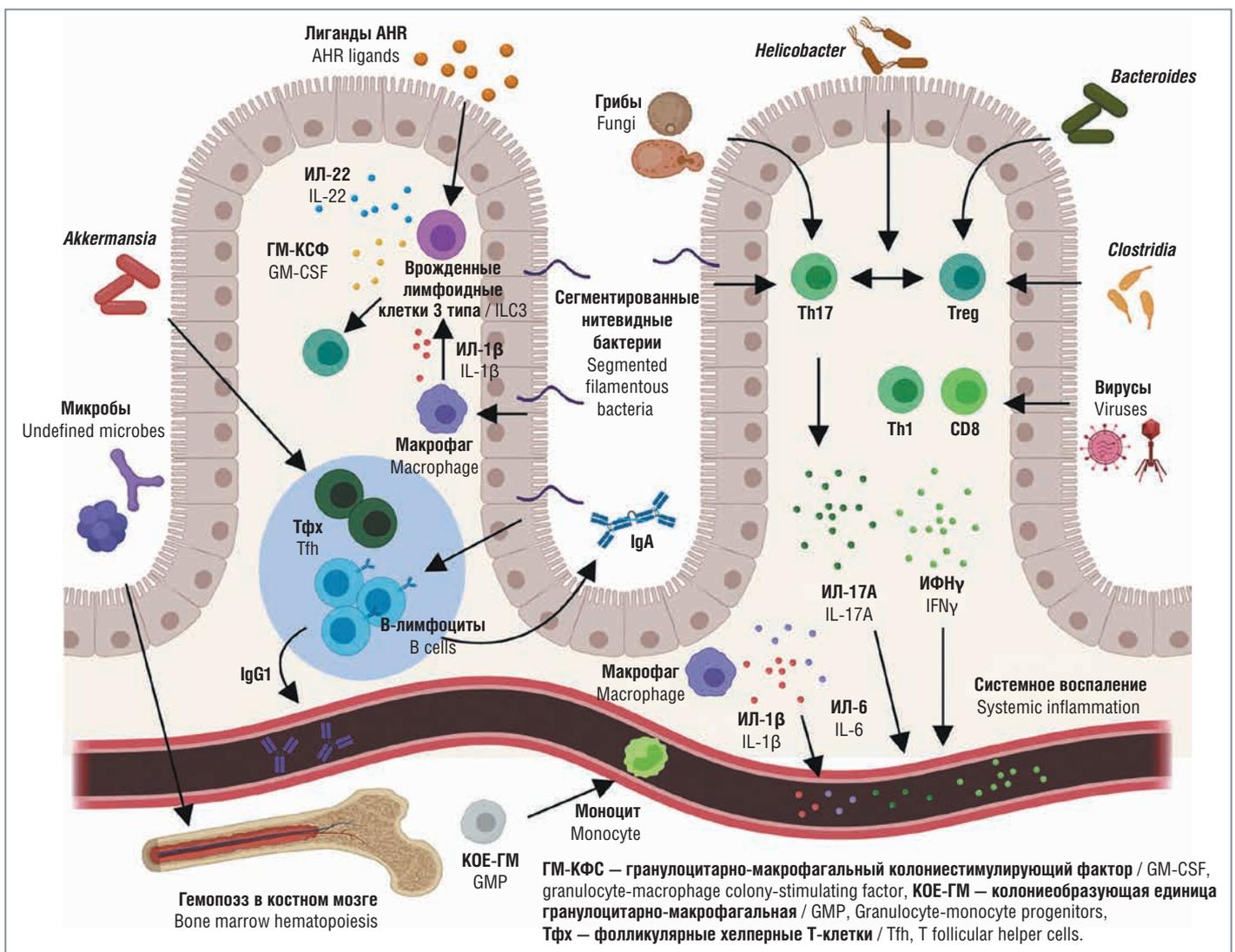


Рис. 2. Эффекты отдельных представителей кишечной микробиоты [6]

Fig. 2. Effects of individual components of gut microbiota [6]

это аденовирусы, вирусы парагриппа и гриппа, респираторно-синцитиальной инфекции, риновирусы, бокавирусы, коронавирусы и др.), а также пневмотропные бактерии. По данным Роспотребнадзора, в 2020 г. ОРИ составляли более 88% от числа всех инфекционных и паразитарных болезней, что сопоставимо с данными за последние 10 лет [8]. Заметным успехом в борьбе с распространением вируса гриппа явилась массовая вакцинация населения, однако против других возбудителей ОРИ в настоящее время не разработано средств специфической профилактики и терапии. В этой связи снижение риска инфицирования, укорочение длительности и уменьшение тяжести течения респираторных инфекций с помощью пробиотиков представляется актуальным.

Фокус на *Lactobacillus reuteri*

Lactobacillus spp. являются одними из наиболее широко используемых пробиотиков и включают большую гетерогенную группу грамположительных неспорообразующих факультативных анаэробных бактерий, в которую входят *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. casei* и *L. reuteri*. Широко известен один из видов *Lactobacillus* — *L. reuteri*, который оказывает благотворное влияние на здоровье человека, способствует профилактике инфекций и различных заболеваний. Противомикробное и иммуномодулирующее действие штаммов *L. reuteri* связано с продукцией ими метаболитов, в частности реутерина, обладающего противомикробными свойствами в отношении широкого спектра патогенов, в основном грамотрицательных микроорганизмов. Помимо реутерина, некоторые штаммы *L. reuteri* способны вырабатывать такие обладающие антимикробными свойствами вещества, как молочная и уксусная кислоты, этанол, реутерицилин, благодаря синтезу которых они эффективны против различных бактериальных инфекционных патогенов ЖКТ (*Helicobacter pylori*, *E. coli*, *Clostridium difficile*, *Salmonella*) [8–11]. Эффективность *L. reuteri* при хеликобактерной инфекции изучалась в многочисленных исследованиях. Так, было показано, что *L. reuteri* конкурирует с *H. pylori* и ингибирует его связывание с рецепторами гликолипидов [12]. Конкуренция снижает бактериальную нагрузку *H. pylori* и уменьшает клиническую симптоматику болезни [13]. Некоторые исследования продемонстрировали, что *L. reuteri* может полностью уничтожить *H. pylori* в кишечнике [14]. Имеются данные, свидетельствующие об эффективности *L. reuteri* против ротавируса, вируса Коксаки, папилломавируса [15–17]. Кроме того, некоторые исследования демонстрируют, что *L. reuteri* может ингибировать рост *Candida spp.* [18].

В многочисленных исследованиях показана роль *L. reuteri* в модуляции иммунного ответа. Установлено, что *L. reuteri* может индуцировать регуляторные Т-лимфоциты, что, вероятно, способствует благотворному воздействию *L. reuteri* при лечении и профилактике различных болезней, при этом способность *L. reuteri* индуцировать Treg в значительной степени зависит от штамма. Однако противовоспалительный эффект *L. reuteri* не всегда зависит от индукции регуляторных Т-лимфоцитов. Хорошим примером служит опосредованное *L. reuteri* подавление ответов Th1/Th2 у мышей с дефицитом регуляторных Т-лимфоцитов [19]. Некоторые штаммы *L. reuteri* способны снижать продукцию части провоспалительных цитокинов. Например, штамм *L. reuteri* GMNL-263 может снижать уровни белка-хемоаттрактанта MCP-1, ФНО- α и ИЛ-6 в сыворотке у мышей, получавших

диету с высоким содержанием жиров [20]. Однако в некоторых случаях иммуномодулирующее действие *L. reuteri*, по-видимому, зависит от его метаболитов, поскольку супернатант культуры *L. reuteri* VM36301 может снижать выработку ФНО- α миелоидными клетками линии THP-1 человека [21]. Активируя арилуглеводородный рецептор AhR, *L. reuteri* может способствовать локальной выработке ИЛ-22 врожденными лимфоидными клетками [22]. Кроме того, производные триптофана, генерируемые *L. reuteri*, могут индуцировать развитие регуляторных CD4⁺ CD8⁺ двойных положительных внутриэпителиальных лимфоцитов AhR-зависимым образом [23]. Учитывая, что AhR повсеместно экспрессируется, *L. reuteri* и его метаболиты могут влиять на многие другие типы иммунных клеток, помимо врожденных лимфоидных клеток и Т-клеток [24]. Таким образом, благодаря модулирующему действию на микробиоту и иммунные реакции организма *L. reuteri* является перспективным пробиотиком для профилактики и лечения различных заболеваний.

Штамм *L. reuteri* безопасен и хорошо переносится детьми раннего возраста. Было доказано, что он эффективен при профилактике и лечении диареи, функциональных болей в животе, атопического дерматита, аллергии, а также младенческих коликов [25–33]. Младенческая колика — одна из наиболее распространенных проблем среди детей в первые 6 мес. жизни, ей подвержены от 3% до 28% новорожденных [34]. Для нее характерен поведенческий синдром, проявляющийся приступообразным, избыточным, безутешным плачем без определенной причины. В формировании этого состояния играет роль множество факторов. Это и трудный темперамент ребенка, неадекватное или недолжное отношение матери к младенцу, недостаточная материнская забота, а также нарушения функции ЖКТ, временная относительная недостаточность лактазы и аллергические реакции, например при употреблении белков коровьего молока, содержащихся в молочных смесях или грудном молоке. В последние годы отмечают важную роль кишечной микрофлоры в развитии данной патологии: у страдающих коликами младенцев по сравнению со здоровыми было обнаружено сниженное количество лактобацилл [35, 36]. В двойном рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 145 здоровых беременных женщин установлено, что пренатальный прием *L. reuteri* LR92 в течение последних 4 нед. беременности может предотвратить возникновение и уменьшить тяжесть течения коликов у детей. Основную группу составили 87 беременных, получавших ежедневные дозы 1×10^8 КОЕ живых *L. reuteri* LR92 DSM 26866, контрольную группу — 88 беременных, которые получали плацебо (9% раствор глюкозы) в течение последних 4 нед. беременности. Младенцы обеих групп наблюдались в течение 5 мес. — для регистрации возникновения коликов и оценки степени их тяжести. У детей, рожденных от матерей, получавших пробиотик *L. reuteri* LR92 DSM 26866, вероятность возникновения младенческих коликов была в 2,36 раза ниже, чем у детей, чьи матери получали плацебо (95% доверительный интервал 1,18–4,73). Степень тяжести коликов также была значительно ниже в группе детей, рожденных от матерей, получавших пробиотик ($p=0,01$).

Одним из доступных на сегодняшний день способов коррекции вышеперечисленных симптомов является применение капель Максилак® Бэби. В суточной дозе (8 капель для однократного приема) содержится 10^9 КОЕ *L. reuteri* LR92. Флакон с каплями может храниться при температуре не выше 25 °С, после вскрытия флакона — в течение 60 дней при температу-

ре 2–4 °С. К преимуществам препарата Максилак® Бэби можно отнести возможность применения у детей с рождения, а также отсутствие в составе лактозы и казеина. *L. reuteri* LR92, входящий в состав препарата, синтезирует реутерин и реутерицилин, подавляющие рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов в пищеварительном тракте; способствует уменьшению интенсивности кишечных коликов и длительности плача у детей грудного возраста, формированию микрофлоры у детей, рожденных раньше срока и/или путем оперативных родов, а также ее поддержке у детей на искусственном вскармливании, наконец, обладает иммуномодулирующим действием [40–43].

Капли Максилак® Бэби могут быть рекомендованы при коликах и других функциональных расстройствах ЖКТ, детям группы риска с целью правильного формирования микрофлоры (рожденным путем кесарева сечения, недоношенным, находящимся на искусственном вскармливании, страдающим аллергическими заболеваниями, получавшим антибиотики), а также в период всплеска инфекционных заболеваний для поддержки иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что младенческие колики являются одним из самых частых полиэтиологических нарушений деятельности ЖКТ функционального характера у детей первых месяцев жизни, требуют внимательного отношения к состоянию ребенка для исключения возможной органической патологии. Младенческие колики, а также диарея, функциональные боли в животе, атопический дерматит, аллергия могут быть скорректированы путем назначения *L. reuteri*, которая является пробиотиком и оказывает модулирующее действие на микробиоту и иммунные реакции организма. С учетом подтвержденных в научных и клинических исследованиях положительных эффектов, *L. reuteri* можно рассматривать как одно из самых доступных и эффективных средств при коликах и других функциональных расстройствах ЖКТ у детей. Уникальные свойства *L. reuteri*, а также лекарственная форма в виде капель (Максилак® Бэби) позволяют применять препарат у детей с рождения.

Благодарность

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

Acknowledgements

The technical edition is supported by JSC "Alium".

Литература/References

- Shimizu K., Ojima M., Ogura H. Gut Microbiota and Probiotics/Synbiotics for Modulation of Immunity in Critically Ill Patients. *Nutrients*. 2021;13:2439. DOI: 10.3390/nu13072439.
- Bron P.A., van Baarlen P., Kleerebezem M. Emerging molecular insights into the interaction between probiotics and the host intestinal mucosa. *Nat. Rev. Genet.* 2011;10:66–78. DOI: 10.1038/nrmicro2690.
- Mullish B.H., Marchesi J.R., McDonald J.A. et al. Probiotics reduce self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in overweight and obese adults: Should we be considering probiotics during viral pandemics? *Gut Microbes*. 2021;13:1–9. DOI: 10.1080/19490976.2021.1900997.
- Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: Comparison with commensals and pathogens. *Nat Rev Genet.* 2010;8:171–184. DOI: 10.1038/nrmicro2297.
- Cortes-Perez N.G., de Moreno de LeBlanc A., Gomez-Gutierrez J.G. et al. Probiotics and Trained Immunity. *Biomolecules*. 2021;11(10):1402. DOI: 10.3390/biom11101402.

- Fung T.C. The microbiota-immune axis as a central mediator of gut-brain communication. *Neurobiol Dis.* 2020;136:104714. DOI:10.1016/j.nbd.2019.104714.
- Belkaid Y., Harrison O.J. Homeostatic immunity and the microbiota. *Immunity*. 2017;46:562–576. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.
- [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2021 (in Russ.).]
- Cherian P.T., Wu X., Yang L. et al. Gastrointestinal localization of metronidazole by a lactobacilli-inspired tetramic acid motif improves treatment outcomes in the hamster model of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:3061–3069. DOI: 10.1093/jac/dkv231.
- Abhisingha M., Dumnil J., Pitaksutheepong, C. Selection of Potential Probiotic *Lactobacillus* with Inhibitory Activity Against *Salmonella* and Fecal Coliform Bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018;10:218–227. DOI: 10.1007/s12602-017-9304-8.
- Genis S., Sánchez-Chardi A., Bach À. et al. A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *J Dairy Sci.* 2017;100(1):479–492. DOI: 10.3168/jds.2016-11671.
- Mukai T., Asasaka T., Sato E. et al. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2002;32(2):105–110. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2002.tb00541.x.
- Lionetti E., Miniello V.L., Castellaneta S.P. et al. *Lactobacillus reuteri* therapy to reduce side-effects during anti-*Helicobacter pylori* treatment in children: a randomized placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;15;24(10):1461–1466. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03145.x.
- Ojetti V., Bruno G., Ainora M. E. et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;740381. DOI: 10.1155/2012/740381.
- Preidis G.A., Saulnier D.M., Blutt S.E. et al. Host response to probiotics determined by nutritional status of rotavirus-infected neonatal mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):299–307. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31824d2548.
- Ang L.Y., Too H.K., Tan E.L. et al. Antiviral activity of *Lactobacillus reuteri* Protectis against Coxsackievirus A and Enterovirus 71 infection in human skeletal muscle and colon cell lines. *Virology*. 2016;13:111. DOI: 10.1186/s12985-016-0567-6.
- Piyathilake C.J., Ollberding N.J., Kumar R. et al. Cervical Microbiota Associated with Higher Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women Infected with High-Risk Human Papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(5):357–366. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0350.
- Jørgensen M.R., Kragelund C., Jensen P.Ø. et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* has antifungal effects on oral *Candida* species in vitro. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1274582. DOI: 10.1080/20002297.2016.1274582.
- He B., Hoang T.K., Wang T. et al. Resetting microbiota by *Lactobacillus reuteri* inhibits T reg deficiency-induced autoimmunity via adenosine A2A receptors. *J Exp Med.* 2017;214(1):107–123. DOI: 10.1084/jem.20160961.
- Hsieh F.C., Lan C.C., Huang T.Y.. Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. *Food Funct.* 2016;7(5):2374–2388. DOI: 10.1039/c5fo01396h.
- Lee J., Yang W., Hostetler A. et al. Characterization of the anti-inflammatory *Lactobacillus reuteri* BM36301 and its probiotic benefits on aged mice. *BMC Microbiol.* 2016;16:69. DOI: 10.1186/s12866-016-0686-7.
- Zelante T., Iannitti R.G., Cunha C. et al. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. *Immunity*. 2013;39(2):372–385. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.08.003.
- Cervantes-Barragan L., Chai J.N., Tianero M.D. et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4+CD8α+ T cells. *Science*. 2017;357(6353):806–810. DOI: 10.1126/science.aah5825.
- Nguyen N.T., Hanieh H., Nakahama T., Kishimoto T. The roles of aryl hydrocarbon receptor in immune responses. *Int Immunol.* 2013;25(6):335–343. DOI: 10.1093/intimm/dxt011.
- Mi G.L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of *Lactobacillus reuteri* in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single

- blind randomized trial. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015;107(6):1547–1543. DOI: 10.1007/s10482-015-0448-9.
26. Savino F, Ceratto S, Poggi E. et al. Preventive effects of oral probiotic on infantile colic: a prospective, randomised, blinded, controlled trial using *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. *Benef Microbes*. 2015;6(3):245–251. DOI: 10.3920/BM2014.0090.
27. Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L. et al. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2014;133(4):e904–909. DOI: 10.1542/peds.2013-0652.
28. Agustina R, Kok F.J., van de Rest O. et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1155–1164. DOI: 10.1542/peds.2011-1379.
29. Oncel M.Y., Sari F.N., Arayici S. et al. *Lactobacillus Reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F110–115. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304745.
30. Abrahamsson T.R., Jakobsson T, Björkstén B. et al. No effect of probiotics on respiratory allergies: a seven-year follow-up of a randomized controlled trial in infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):556–561. DOI: 10.1111/pai.12104.
31. Rojas M.A., Lozano J.M., Rojas M.X. et al. Prophylactic probiotics to prevent death and nosocomial infection in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1113–1120. DOI: 10.1542/peds.2011-3584.
32. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Nielsen S.D. et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):389–395. DOI: 10.1067/mai.2003.389.
33. Miniello V.L., Brunetti L., Tesse R. et al. *Lactobacillus reuteri* modulates cytokines production in exhaled breath condensate of children with atopic dermatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50(5):573–576. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181bb343f.
34. Savino F, Pelle E., Palumeri E. et al. *Lactobacillus reuteri* (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e124–130. DOI: 10.1542/peds.2006-1222.
35. Savino F, Cresi F., Pautasso S. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr*. 2004;93:825–829.
36. Savino F, Bailo E., Oggero R. et al. Bacterial counts of intestinal *Lactobacillus* species in infants with colic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:72–75. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2005.00207.x.
37. Savino F, Garro M., Montanari P. et al. Crying Time and ROR γ /FOXP3 Expression in *Lactobacillus reuteri* DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018;192:171–177.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.08.062.
38. Savino F, Cordisco L., Tarasco V. et al. Antagonistic effect of *Lactobacillus* strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol*. 2011;11:157. DOI: 10.1186/1471-2180-11-157.
39. Pourmirzaiee M.A., Famouri F., Moazeni W., Hassanzadeh A. The efficacy of the prenatal administration of *Lactobacillus reuteri* LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(10):1619–1626. DOI: 10.1007/s00431-020-03641-4.
40. Mu Q, Tavella V.J., Luo X.M. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol*. 2018;9:757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
41. Tanaka M., Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergy International*. 2017;66(4):515–522. DOI: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
42. Sung V, D'Amico F, Cabana M.D. et al. *Lactobacillus reuteri* to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141(1):e20171811. DOI: 10.1542/peds.2017-1811.
43. Cruchet S., Furnes R., Maruy A. et al. The use of probiotics in pediatric gastroenterology: a review of the literature and recommendations by Latin-American experts. *Paediatr Drugs*. 2015;17(3):199–216. DOI: 10.1007/s40272-015-0124-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Николаева Светлана Викторовна — к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиревская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3880-8112.

Каннер Екатерина Валерьевна — д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиревская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Шушакова Екатерина Константиновна — младший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиревская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-2619-9110.

Плоскирева Антонина Александровна — д.м.н., заместитель директора по клинической работе ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиревская, д. 3А; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

Контактная информация: Николаева Светлана Викторовна, e-mail: nikolaeva008@list.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.11.2021.

Поступила после рецензирования 30.11.2021.

Принята в печать 23.12.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana V. Nikolaeva — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3880-8112.

Ekaterina V. Kanner — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Ekaterina K. Shushakova — junior researcher of the Clinical Division of Infectious Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2619-9110.

Antonina A. Ploskireva — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

Contact information: Svetlana V. Nikolaeva, e-mail: nikolaeva008@list.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 03.11.2021.

Revised 30.11.2021.

Accepted 23.12.2021.

КАПЛИ

МАКСИЛАК®

Бэби

ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ,
А ЗНАЧИТ ДЛЯ УКРЕПЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА



0+

КАПЛИ

МАКСИЛАК

Бэби
с первых дней жизни

0+

- «Детская» бактерия *Lactobacillus reuteri*
- 8 капель 1 раз в день

1 флакон 8 мл

ПРИ ФОРМИРОВАНИИ
НОРМАЛЬНОЙ
МИКРОФЛОРЫ РЕБЕНКА



Содержит

L. reuteri 1 млрд КОЕ
в одной дозе

Способствует уменьшению
интенсивности кишечных
коликов*

Однократный приём

Без лактозы и казеина

НОВИНКА



www.maxilac.ru

Листок-вкладыш к БАД Максилак Бэби капли СГР продукции № АМ.01.07.003.Р.000239.09.20 от 17.09.2020

* Teck Guan Ong, Morris Gordon, Shel Sc Bancs, Megan R Thomas, Anthony K Akobeng. Probiotics to prevent infant colic. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 13;3(3):CD012473. doi: 10.1002/14651858.CD012473.pub2.

РЕКЛАМА N-M-MAK-2021_08-128

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-78-84

Напитки в питании детей

А.И. Сафронова, Е.А. Пырьева, О.В. Георгиева

ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Заложенные в раннем возрасте модели питания оказывают существенное влияние на формирование алиментарно-зависимых заболеваний. В связи с этим вклад отдельных видов пищевой продукции представляет значительный интерес. В статье обсуждаются вопросы, связанные с использованием напитков в питании детей раннего возраста в свете новых представлений о влиянии отдельных нутриентов на сохранение здоровья ребенка. К наиболее дискуссионным вопросам относится потребление детьми простых углеводов в составе напитков. В настоящее время отсутствуют рекомендации по контролю за количеством добавленных сахаров для детей до 2 лет жизни. В статье представлены категории углеводосодержащих напитков, включаемых в рацион детского питания, а также рассматривается пищевая ценность соков из различных видов сырья. Освещены зарубежные и отечественные рекомендации по количественным ограничениям для углеводосодержащих напитков в рационе питания детей с учетом их влияния при избыточном потреблении на формирование метаболических нарушений. Дана характеристика специализированной сокосодержащей пищевой продукции для детского питания, требования к ее производству и обогащению пищевыми веществами. Приведены результаты оценки нутриентного состава соков для детского питания. Представлены современные тенденции в производстве сокосодержащей продукции для детей и ее роль в обеспечении нутриентами детей раннего возраста.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети раннего возраста, соки, напитки, нутриенты, простые углеводы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сафронова А.И., Пырьева Е.А., Георгиева О.В. Напитки в питании детей. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):78–84. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-78-84.

Beverages in child nutrition

A.I. Safronova, E.A. Pyr'eva, O.V. Georgieva

Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Dietary patterns established at a young age have a significant impact on eating disorders. Therefore, the impact of individual food products is crucial. This paper discusses the use of drinks in early childhood nutrition, given novel ideas on the effects of specific nutrients on a child's health. The most disputable issue is the intake of simple carbs found in drinks. Currently, no guidelines on controlling added sugars in children under two years are available. The paper addresses the drink types containing carbohydrates included in childhood nutrition and the nutritional value of juices of various substrates. Foreign and Russian recommendations on quantitative limitations of high-carbohydrate beverages in childhood nutrition (given the effect of their overconsumption on the development of metabolic disorders) are highlighted. The authors describe specialized juice-containing beverages for childhood nutrition, requirements for manufacturing, and enrichment with nutrients. The assessment results on the nutrient content of juices for child nutrition are discussed. Finally, current trends in the manufacturing of juice-containing drinks and their role in providing young children with nutrients are uncovered.

KEYWORDS: children, juices, drinks, nutrients, simple carbs.

FOR CITATION: Safronova A.I., Pyr'eva E.A., Georgieva O.V. Beverages in child nutrition. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):78–84 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-78-84.

ВВЕДЕНИЕ

Раннее детство является критическим периодом для формирования пищевого поведения, которое способно оказать существенное влияние на профилактику хронических заболеваний, ассоциированных с фактором питания. Напитки — неотъемлемая составляющая рациона питания детей любой возрастной категории. В детском возрасте напиткам уделяется особое внимание, что обусловлено риском поступления с ними избыточного количества простых углеводов и, как следствие, усилением пристрастия к сладкой пище.

Согласно данным [1] питьевой режим современных детей не считается оптимальным. Большинство детей употребляют недостаточное количество питьевой воды, которая нередко подменяется сладкими напитками как домашнего приготовления, так и промышленного производ-

ства (компотами, морсами, нектарами и др.), что приводит к избыточному поступлению сахара в организм и увеличению калорийности рациона в целом. Эпидемиологические исследования [2, 3] показали, что потребление сладких напитков влияет на развитие избыточной массы тела и может быть связано с широким распространением метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

САХАРОСОДЕРЖАЩИЕ НАПИТКИ В ДЕТСКОМ РАЦИОНЕ

Наблюдения [4, 5] показывают, что потребление добавленного сахара в составе ежедневного рациона детей 2–9 лет составляет 14% от суточной потребности, при этом большая часть сахаров поступает с сахаросодер-

жащими напитками. Согласно рекомендациям ВОЗ [6] безопасный для здоровья уровень потребления добавленных сахаров в питании детей старше 2 лет и взрослых не должен превышать 10% суточной калорийности рациона. В настоящее время оцениваются перспективы его дальнейшего снижения до 5% от суточной калорийности рациона питания. Безопасное количество добавленных сахаров в питании детей младше 2 лет до настоящего времени не регламентировано и активно обсуждается. По мнению исследователей [7], количество таких сахаров должно иметь установленные границы, а именно не более 10% от суточной калорийности рациона питания данной возрастной группы.

В связи с усугублением пандемии ожирения среди детей Американская академия педиатрии не рекомендует использовать сахаросодержащие напитки детям до 5 лет [8]. Несмотря на это, практика показывает, что 25% детей в возрасте от 1 года до 2 лет и 45% детей 2–4 лет в США регулярно употребляют сахаросодержащие напитки [9]. Высокий уровень потребления этих напитков отмечен и среди подростков, причем он различается в зависимости от уровня экономического развития страны. В странах с уровнем дохода выше среднего 57% подростков употребляют газированные безалкогольные напитки по крайней мере 1 раз в день, в странах с уровнем дохода ниже среднего их число составляет 39% и в странах с низким уровнем доходов — 44% [10]. Большая популярность сахаросодержащих напитков во многом объясняется агрессивной рекламой, ценовой доступностью (относительно 100% натурального сока), а также некорректной маркетинговой политикой с использованием аналогичных натуральным сокам иллюстраций на упаковке (включая изображения фруктов), информацией о пищевой ценности (например, «без искусственных ароматизаторов», «полностью натуральный»), которая вводит потребителей в заблуждение.

Среди сахаросодержащих напитков, используемых в детском питании, выделяют газированные напитки, подслащенные «фруктовые» чаи, сокосодержащие напитки. Содержание сахара в сладких газированных напитках значительно больше, чем в традиционных [11]. С одной порцией сладкого газированного напитка (200 мл) ребенок получает больше половины рекомендованного суточного количества сахара. Сравнительное содержание углеводов в различных напитках представлено в таблице 1.

НАТУРАЛЬНЫЕ СОКИ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ

Соки принадлежат к числу продуктов, рекомендованных к использованию в детском питании начиная с периода введения прикорма и содержат исключительно природные углеводы.

В соответствии с ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей» под соком понимают «продукт, полученный путем физического воздействия из доброкачественных, спелых, свежих фруктов и (или) овощей и в котором сохранены характерные для сока из одноименных фруктов и (или) овощей пищевая ценность, физико-химические и органолептические свойства» [12]. Таким образом, в характеристике соков термины «сок с сахаром» или «сок без сахара» неприемлемы. При добавлении к фруктовому соку сахара продукт обозначают как нектар или напиток. При этом доля фруктовой части в нектарах составляет 25–50%, а в сокосодержащих напитках — 10–25% [12].

В течение многих лет соки включали в рацион младенцев в первую очередь как продукт прикорма. Это обусловлено, прежде всего, легким восприятием соков детьми за счет привычной для младенцев жидкой консистенции, аналогичной материнскому молоку, а также сладким вкусом, пристрастие к которому дети имеют с рождения. Кроме того, соки позволяют расширить спектр поступающих в организм пищевых веществ, в первую очередь за счет различных природных сахаров, минеральных веществ, в частности калия, железа, пищевых волокон, а также органических кислот и полифенолов.

Эффект от употребления 100% фруктовых соков и напитков с присутствием добавленных сахаров значительно различается. Недавний метаанализ [13] показал, что увеличение потребления сладких напитков больше 250 мл в день приводит к повышению риска развития сахарного диабета на 13%, тогда как то же самое количество фруктового сока увеличивает риск только на 7%. Это может быть связано с присутствием в соках полифенолов, которые оказывают протективный эффект на развитие сахарного диабета 2 типа, несмотря на высокое содержание природных сахаров.

С полифенолами, содержащимися в соках, связывают их антиоксидантную активность, которая, по данным многочисленных исследований [12, 14], может при-

Таблица 1. Содержание сахара в различных напитках (г на 100 мл)

Table 1. Sugar content in different drinks (g per 100 ml)

Напиток / Beverage	Содержание сахара / Sugar content
Чай с сахаром / Tea with sugar	7,0
Кофейный напиток с 2 чайными ложками сахара / Coffee drink with 2 tsp of sugar	7,0
Компот домашнего приготовления / Home-made compote	13,6
Морс промышленного производства / Commercial fruit drink	12
Кисель из клюквы / Cranberry kissel	13
Квас хлебный промышленного производства / Commercial bread kvass	5,2
Напитки газированные / Soft drinks	7,0–12,0
Натуральные овощные и фруктовые соки / Natural vegetable and fruit juices	4–16 г
Нектары / Nectars	18–20

водить к противовоспалительному, противоопухолевому и гипотензивному эффектам, а также благотворно влиять на сердечно-сосудистую, мочеполовую, эндокринную системы, желудочно-кишечный тракт и другие органы. Было показано [15], что флавоноиды цитрусовых фруктов оказывают нейропротективный эффект, который был оценен при некоторых дегенеративных заболеваниях нервной системы, в частности при болезни Альцгеймера. Кроме того, фруктовые соки имеют меньший гликемический индекс (например, яблочный сок — 36, апельсиновый — 50) по сравнению со сладкими газированными напитками, гликемический индекс которых близок к 70.

Углеводный состав фруктовых соков значительно различается по содержанию природных сахаров. Углеводы содержатся в соках в виде моно- и дисахаридов, а также некоторых полисахаридов (пектина, крахмала, декстринов), которые присутствуют в соках с мякотью и неосветленных соках. Так, в яблоках и грушах и, соответственно, в соках из них преобладает фруктоза. В косточковых фруктах содержание глюкозы, как правило, несколько выше, чем фруктозы. Вишня и соковая продукция из нее содержит в основном глюкозу и фруктозу, причем примерно в равных количествах, которое может незначительно варьировать. В персиках, абрикосах и сливах содержится больше сахарозы. В большинстве ягод и в цитрусовых фруктах соотношение глюкозы и фруктозы составляет примерно 1:1, с возможным преобладанием фруктозы. А в банане, ананасе, манго, мандаринах содержится больше сахарозы (табл. 2) [16].

Другим важным компонентом соков являются органические кислоты (яблочная, лимонная и др.) (табл. 3).

В семечковых фруктах, а также вишне и сливе доминирует яблочная кислота, содержание которой составляет 50–90% от общего содержания кислот. В абрикосах и персиках содержатся яблочная и лимонная кислоты примерно в равном количестве. Основной кислотой в ягодах, а также в цитрусовых, тропических и субтропических фруктах является лимонная, следом за ней идет яблочная. Винная кислота наряду с яблочной является основной только в винограде.

Высокое содержание органических кислот в соках предопределяет их высокую кислотность, что может вызывать раздражение незрелой слизистой кишечника и желудка и провоцировать диспептические нарушения (диарею, срыгивания и др.). В связи с этим титруемая кислотность соков, предназначенных для детского питания, строго регламентируется и не должна превышать 0,8% (в пересчете на яблочную кислоту). Исключение составляют соки из цитрусовых, для которых титруемая кислотность лимитируется уровнем 1,2% (в пересчете на лимонную кислоту).

В соковой продукции довольно высокое содержание калия, уровень которого различается в зависимости от вида сока (см. табл. 3) [11, 13].

СТЕРИЛИЗОВАННЫЕ ОСВЕТЛЕННЫЕ ФРУКТОВЫЕ СОКОСОДЕРЖАЩИЕ НАПИТКИ В ДЕТСКОМ ПИТАНИИ

Ассортимент соков для детского питания и соковой продукции с их включением непрерывно расширяется. В последнее время на рынке детского питания, предназначенного для детей раннего возраста, появился новый

Таблица 2. Состав углеводов в соках с учетом уровня растворимых сухих веществ

Table 2. Carbohydrate content of juices (given soluble solid content)

Вид сока Juice	Содержание растворимых сухих веществ Soluble solid content	Фруктоза, г/л Fructose, g/l	Глюкоза, г/л Glucose, g/l	Глюкоза/фруктоза Glucose/fructose	Сахароза, г/л Saccharose, g/l	Сорбит, г/л Sorbitol, g/l
Апельсиновый / Orange	10,0	20–50	20–50	1	10–50	-
Грейпфрутовый Grapefruit	9,5	20–50	20–50	0,9–1,02	5–40	-
Яблочный / Apple	10,0	45–85	15–35	0,3–0,5	5–30	2,5–7,0
Виноградный / Grape	13,5	60–110	60–110	1,0	-	-
Ананасовый Pineapple	11,2	15–40	15–40	0,8–1,1	25–80	-
Абрикосовый (пюре) Apricot (puree)	10,2 (11,2)	10–45	15–50	1,0–2,5	<55	1,5–10
Томатный / Tomato	5,0	12–18	10–16	0,8–1,0	<1	-
Черная смородина (пюре) Black currant (puree)	11,6	30–65	23–50	0,6–0,9	0–5	-
Вишневый / Cherry	13,5	32–60	35–70	1,0–1,35	-	10–35
Персиковый / Peach	10,0	10–32	7,5–25	0,8–1,0	12–60	1–5
Клубничный Strawberry	7,0	18–40	15–35	0,75–1,0	<10	<0,25
Грушевый / Pear	11,9	50–90	10–35	<0,4	0–15	-
Лимонный / Lemon	8,0	3–12	3–11	0,9–1,3	<7,0	-

Таблица 3. Состав и содержание органических кислот и калия в соках [16]**Table 3.** Composition and content of organic acids and potassium in juices [16]

Вид сока Juice	Содержание растворимых сухих веществ Soluble solid content	Аскорбиновая кислота, мг/л Ascorbic acid, mg/l	Лимонная кислота, г/л Citric acid, g/l	Яблочная кислота, г/л Malic acid, g/l	Калий, мг/л Potassium, mg/l
Апельсиновый / Orange	10,0	≥200	6,3–17,0	0,8–3,0	1300–2500
Грейпфрутовый / Grapefruit	9,5	≥200	8,0–20,0	0,2–12,0	900–2000
Яблочный / Apple	10,0	-	0,05–0,2	>3,0	900–1500
Виноградный* / Grape*	13,5	-	0–0,5	2,5–7,0	900–2000
Ананасовый / Pineapple	11,2	≥50	3,0–11,0	1,0–4,0	900–2000
Абрикосовый (пюре) Apricot (puree)	10,2 (11,2)	-	1,5–16,0	5–20	2000–4000
Томатный / Tomato	5,0	-	2,0–5,0	0,1–0,6	1500–3500
Черная смородина (пюре) Black currant (puree)	11,6	≥750	26,0–42,0	1–4	2300–4100
Вишневый / Cherry	13,5	-	0,0–0,4	15,5–27,0	1600–3500
Персиковый / Peach	10,0	-	1,5–5,0	2,0–6,0	1400–3300
Клубничный / Strawberry	7,0	-	5–11	0,6–5,0	1300–2800
Грушевый / Pear	11,9	-	<4,0	0,8–5,0	1000–2000
Лимонный / Lemon	8,0	≥150	45–63	1,0–7,5	1100–2000

Примечание. * Винная кислота — 2,0–7,0 г/л.

Note. * Tartaric acid, 2.0–7.0 g/l.

класс соковой продукции — стерилизованные осветленные фруктовые сокодержательные напитки. Для их производства, как правило, используется широкий ассортимент концентрированных фруктовых и ягодных соков и специально подготовленная питьевая вода. Отличительной особенностью нового вида продукции является содержание фруктового сока (не менее 50% и, как правило, не более 70%), а также изготовление без добавления сахаров, органических кислот, стабилизаторов, красителей, ароматизаторов.

В разработанной АО «ПРОГРЕСС» линейке стерилизованных фруктовых осветленных сокодержательных напитков для питания детей старше 12 мес., выпускаемых под торговой маркой «ФрутоНяня», представлен разнообразный ассортимент. Восстановленные фруктовые сокодержательные напитки изготовлены на основе концентрированных фруктовых (яблочного, грушевого, вишневого и др.) с добавлением ягодных (малинового, шиповникового, черносмородинового и др.) соков. Вся линейка обогащена инулином, минеральными веществами (железом и кальцием), витаминами (Е, А, D₃), что повышает пищевую ценность соков. Исследование [17] пищевой ценности фруктового сока прямого отжима с мякотью, в частности торговой марки «ФрутоНяня», проведенное в ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии, показало, что порция сока прямого отжима (100 мл) способна обеспечить потребность ребенка раннего возраста в калии на 17,2–42,5% от рекомендуемой нормы потребления (РНП), в меди — на 6,8–10,4% от РНП, в хроме — на 9–18% от РНП, в пищевых волокнах — на 15–17,5% от РНП.

Обогащение фруктовых сокодержательных напитков инулином (0,45 г на 100 мл) обеспечивает удовлетворение суточной физиологической потребности детей стар-

ше 12 мес. в пищевых волокнах на 4,5% при потреблении 100 мл напитка. Включение в данные напитки витаминов и минеральных веществ позволит обеспечить при употреблении 100 мл напитка удовлетворение физиологической потребности детей старше 12 мес. в витамине D на 10%, в витаминах А, Е, С, железе и кальции — на 15% [18].

ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ПОТРЕБЛЕНИЮ СОКОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

В соответствии с отечественными рекомендациями [19] соки не следует включать в питание детей раньше 8 мес. жизни. Согласно рекомендациям Американской академии педиатрии (AAP) (2016) [2] и ESPGHAN (2017) [20] не рекомендуется вводить соки в рацион детей до 12 мес. жизни.

Необходим контроль за количеством сока в рационе детей независимо от возраста. Метаанализ [21], опубликованный в 2017 г., свидетельствует о том, что соки способны оказывать негативное влияние на здоровье при превышении их суточного потребления более 200 мл/сут детьми 2-го полугодия жизни и более 300 мл/сут детьми старше года. Данные о влиянии на увеличение индекса массы тела (ИМТ) различных видов соков у детей противоречивы. Некоторые исследования [22] установили увеличение ИМТ в результате ежедневного употребления сока у детей в возрасте до 6 лет. В других исследованиях [23] данная гипотеза не нашла подтверждения. При этом большинство исследователей [13, 20] сходятся во мнении, что требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований по оценке влияния употребления сока на состояние здоровья детей, включая влияние на ИМТ и развитие

Таблица 4. Рекомендации по объему потребления соков (в мл/сут) для детей разных возрастов**Table 4.** Recommendations on juice consumption (ml/day) for children of various ages

Возраст, лет Age, years	Американские рекомендации American recommendations	Российские рекомендации Russian recommendations
1-3 (1-2)*	<120	<150
4-6 (3-6)*	120-180	150-180
7-18	240-360	200-250

Примечание. * Градация по возрасту детей в отечественных рекомендациях.

Note. * Age graduation according to the Russian recommendations.

ожирения, в том числе в зависимости от вида сока. До тех пор рекомендуется ограничить количество употребляемого сока детьми всех возрастных групп [24]. В таблице 4 приведены современные российские [1] и американские [2] рекомендации по количеству сока в рационе питания детей в зависимости от их возраста.

Все специалисты [1, 7, 17] указывают на важность использования при организации питания детей раннего возраста продуктов промышленного выпуска, которые имеют гарантированную безопасность и стабильный ингредиентный и химический состав, характеризуются высоким качеством используемого сырья, оптимальной консистенцией, возможностью обогащения лимитируемыми нутриентами.

Добавление к сокам и сокосодержащей продукции для детского питания каких-либо пищевых добавок (красителей, стабилизаторов) и ароматизаторов запрещено как в нашей стране [1], так и за рубежом [2]. Исключением служат лишь некоторые добавки, например натуральные фруктовые ароматизаторы, полученные по специальной технологии при изготовлении концентрированных соков, а также лимонная и аскорбиновая кислоты [1, 2].

Качество и безопасность соков регламентируются требованиями технических регламентов ЕЭС: «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011) [25], «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей» (ТР ТС 023/2011) [26], а также «Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При использовании фруктовых соков в детском питании следует придерживаться следующих правил: не предлагать ребенку соки в промежутках между приемами пищи, в качестве развлечения или, напротив, для того, чтобы его успокоить. Использование любых сокосодержащих напитков, так же как и соков, в том числе предлагаемых для детского питания, должно быть регламентировано с учетом количества сокового компонента в их составе, ориентиром для этого должны служить рекомендации по количеству соков в детском питании. Необходимо проведение крупных рандомизированных исследований для выработки единого мнения относительно максимально допустимого содержания сахаров, количества потребляемых в сутки напитков, а также возраста детей, когда применение соков и сокосодержащих напитков допустимо.

Благодарность

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

Acknowledgements

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

Литература

- Тутельян В.А., Конь И.Я., ред. Детское питание: Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2017.
- Heyman M.B., Abrams S.A. AAP Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, AAP Committee on Nutrition. Fruit juice in infants, children, and adolescents: Current recommendations. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20170967. DOI: 10.1542/peds.2017-0967.
- Kupka R., Siekmans K., Beal T. The diets of children: Overview of available data for children and adolescents. *Glob Food Security*. 2020;27:100442. DOI: 10.1016/j.gfs.2020.100402.
- Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Кешабянц Э.Э. Анализ фактического питания детей и подростков России в возрасте от 3 до 19 лет. *Вопросы питания*. 2017;86(4):50–60. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00059.
- Выборочное наблюдение рациона питания населения. Частота потребления основных продуктов питания у детей в возрасте 3–13 лет в образовательных организациях по возрастным (интервальным) группам. (Электронный ресурс.) URL: https://gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (дата обращения: 11.11.2021).
- Guideline: sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2015. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/668769/retrieve> (access date: 26.04.2021).
- Пырьева Е.А., Сафронова А.И. Критические нутриенты в питании детей раннего возраста. *Вопросы детской диетологии*. 2019;17(4):55–60. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-4-55-60.
- US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary guidelines for Americans. 8th ed. (Electronic resource.) URL: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (access date: 03.03.2021).
- Healthy Beverage Consumption in Early Childhood. September 2019. (Electronic resource.) URL: <https://Users/AIE88E~1.SAF/AppData/Local/Temp/HER-HealthyBeverageTechnicalReport.pdf> (access date: 12.03.2021).
- UNICEF Global Databases: Infant and Young Child Feeding. UNICEF, New York. (Electronic resource.) URL: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding/> (access date: 12.04.2021).
- Скурихин И.М., Тутельян В.А., ред. Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник. М.: ДеЛи принт; 2002.
- Нутриентные профили соков. Справочник. М.: Планета; 2020.
- Scheffers F.R., Wijga A.H., Verschuren W.M.M. et al. Pure Fruit Juice and Fruit Consumption Are Not Associated with Incidence of Type 2 Diabetes after Adjustment for Overall Dietary Quality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition — Netherlands (EPIC-NL) Study. *J Nutrition*. 2020;150(6):1470–1477. DOI: 10.1093/jn/nxz340.
- Pepin A., Stanhope K.L., Imbeault P. Nutrients. Are Fruit Juices Healthier Than Sugar-Sweetened Beverages? A Review. *Nutrients*. 2019;11(5):1006. DOI: 10.3390/nu11051006.

15. Fruit Juice Focus, January/February 2021. (Electronic resource.) URL: www.fruitjuicefocus.com (access date: 21.04.2021).
16. Code of Practice AIJN. (Electronic resource.) URL: <https://aijn.eu/en/the-aijn-code-of-practice> (access date: 19.04.2021).
17. Конь И.Я., Гмошинская М.В., Георгиева О.В. и др. Использование соков прямого отжима в питании детей первого года жизни. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(4):125–130. DOI: [10.26907/2542-0382.2015.04.125-130](https://doi.org/10.26907/2542-0382.2015.04.125-130).
18. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.
19. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России. М.; 2019.
20. Fidler Mis N., Braegger C., Bronsky J. et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(6):681–696. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001733](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001733).
21. Auerbach B.J., Wolf F.M., Hikida A. et al. Fruit Juice and Change in BMI: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20162454. DOI: [10.1542/peds.2016-2454](https://doi.org/10.1542/peds.2016-2454).
22. Профилактика ожирения у детей. ФГАУ НМИЦ здоровья детей Минздрава России. М.: Полиграфист и издатель; 2020.
23. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. (Electronic resource.) URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5780> (access date: 15.05.2021).
24. Muckelbauer R., Barbosa C.L., Mittag T. et al. Association between water consumption and body weight outcomes in children and adolescents: a systematic review. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:2462–2475. DOI: [10.1002/oby.20911](https://doi.org/10.1002/oby.20911).
25. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011). (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320560>. (дата обращения: 26.04.2021).
26. Технический регламент Таможенного союза «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей» (ТР ТС 023/2011). (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320562>. (дата обращения: 26.04.2021).
27. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/902249109>. (дата обращения: 26.04.2021).
9. Healthy Beverage Consumption in Early Childhood. September 2019. (Electronic resource.) URL: <https://Users/AIE88E~1.SAF/AppData/Local/Temp/HER-HealthyBeverageTechnicalReport.pdf> (access date: 12.03.2021).
10. UNICEF Global Databases: Infant and Young Child Feeding. UNICEF, New York. (Electronic resource.) URL: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/infant-and-young-child-feeding/> (access date: 12.04.2021).
11. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A., red. Chemical composition of Russian food products: A Handbook. Moscow: DeLi print; 2002 (in Russ.).
12. Nutrient profiles of juices. Directory. M.: Planet; 2020 (in Russ.).
13. Scheffers F.R., Wijga A.H., Verschuren W.M.M. et al. Pure Fruit Juice and Fruit Consumption Are Not Associated with Incidence of Type 2 Diabetes after Adjustment for Overall Dietary Quality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition–Netherlands (EPIC-NL) Study. *J Nutrition.* 2020;150(6):1470–1477. DOI: [10.1093/jn/nxz340](https://doi.org/10.1093/jn/nxz340).
14. Pepin A., Stanhope K.L., Imbeault P. Nutrients. Are Fruit Juices Healthier Than Sugar-Sweetened Beverages? A Review. *Nutrients.* 2019;11(5):1006. DOI: [10.3390/nu11051006](https://doi.org/10.3390/nu11051006).
15. Fruit Juice Focus, January/February 2021. (Electronic resource.) URL: www.fruitjuicefocus.com (access date: 21.04.2021).
16. Code of Practice AIJN. (Electronic resource.) URL: <https://aijn.eu/en/the-aijn-code-of-practice> (access date: 19.04.2021).
17. Kon I.Y., Gmoshinskaya M.V., Georgieva O.V. et al. Use of fresh squeezed juices in the feeding of infants during the first year of life. *Ros Vestn Perinatol Pediat.* 2015;4:125–130 (in Russ.). DOI: [10.26907/2542-0382.2015.04.125-130](https://doi.org/10.26907/2542-0382.2015.04.125-130).
18. Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare; 2021 (in Russ.).
19. The National Program for the Optimization of the Feeding of Children of the First Year of Life in the Russian Federation. FGAU NMIC of Children's Health of the Ministry of Health of Russia. M.; 2019 (in Russ.).
20. Fidler Mis N., Braegger C., Bronsky J. et al.; ESPGHAN Committee on Nutrition. Sugar in Infants, Children and Adolescents: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(6):681–696. DOI: [10.1097/MPG.0000000000001733](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001733).
21. Auerbach B.J., Wolf F.M., Hikida A. et al. Fruit Juice and Change in BMI: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;139(4):e20162454. DOI: [10.1542/peds.2016-2454](https://doi.org/10.1542/peds.2016-2454).
22. Prevention of obesity in children. FGAU NMIC of Children's Health of the Ministry of Health of Russia. M.: Printer and publisher; 2020 (in Russ.).
23. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. (Electronic resource.) URL: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5780> (access date: 15.05.2021).
24. Muckelbauer R., Barbosa C.L., Mittag T. et al. Association between water consumption and body weight outcomes in children and adolescents: a systematic review. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22:2462–2475. DOI: [10.1002/oby.20911](https://doi.org/10.1002/oby.20911).
25. Technical Regulations of the Customs Union "On food safety" (TR TS 021/2011). (Electronic resource.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (access date: 26.04.2021) (in Russ.).
26. Technical Regulations of the Customs Union "Technical Regulations for Juice Products from Fruits and Vegetables" (TR TS 023/2011). (Electronic resource.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320562> (access date: 26.04.2021) (in Russ.).
27. Uniform sanitary and epidemiological and hygienic requirements for products (goods) subject to sanitary and epidemiological supervision (control). (Electronic resource.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/902249109> (access date: 26.04.2021) (in Russ.).

References

1. Tutel'jan V.A., Kon I.Ja., ed. Food nutrition. Handbook for doctors. M.: Medical information agency; 2017 (in Russ.).
2. Heyman M.B., Abrams S.A. AAP Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, AAP Committee on Nutrition. Fruit juice in infants, children, and adolescents: Current recommendations. *Pediatrics.* 2017;139(6):e20170967. DOI: [10.1542/peds.2017-0967](https://doi.org/10.1542/peds.2017-0967).
3. Kupka R., Siekmans K., Beal T. The diets of children: Overview of available data for children and adolescents. *Glob Food Security.* 2020;27:100442. DOI: [10.1016/j.gfs.2020.100442](https://doi.org/10.1016/j.gfs.2020.100442).
4. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E. Dietary intake analysis of Russian children 3–19 years old. *Nutritional issues.* 2017;86(4):50–60 (in Russ.). DOI: [10.24411/0042-8833-2017-00059](https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00059).
5. Selective observation of the diet of the population. The frequency of consumption of basic foodstuffs in children aged 3–13 years in educational institutions by age (interval) groups. (Electronic resource.) URL: https://gks.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (access date: 11.11.2021) (in Russ.).
6. Guideline: sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2015. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/668769/retrieve> (access date: 26.04.2021).
7. Pyryeva E.A., Safronova A.I. Critical nutrients in nutrition of small infants. *Pediatric Nutrition.* 2019;17(4):55–60 (in Russ.). DOI: [10.20953/1727-5784-2019-4-55-60](https://doi.org/10.20953/1727-5784-2019-4-55-60).
8. US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary guidelines for Americans. 8th ed. (Electronic resource.) URL: <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/> (access date: 03.03.2021).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сафронова Адиля Ильгизовна — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; ORCID iD 0000-0002-6023-8737.

Пырьева Екатерина Анатольевна — к.м.н., заведующая лабораторией возрастной нутрициологии ФГБУН ФИЦ

питания и биотехнологии; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; ORCID iD 0000-0002-9110-6753.
Георгиева Ольга Валентиновна — к.т.н., старший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; ORCID iD 0000-0002-1157-8751.

Контактная информация: Пырьева Екатерина Анатольевна, e-mail: pyrieva@ion.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.12.2021.

Поступила после рецензирования 28.12.2021.

Принята в печать 27.01.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Adilya I. Safronova — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Laboratory of Age-related Nutrition, Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6023-8737.

Ekaterina A. Pyr'eva — C. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Age-related Nutrition, Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9110-6753.

Olga V. Georgieva — C. Sc. (Tech.), senior researcher of the Laboratory of Age-related Nutrition, Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1157-8751.

Contact information: Ekaterina A. Pyr'eva, e-mail: pyrieva@ion.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 04.12.2021.

Revised 28.12.2021.

Accepted 27.01.2022.



Сок прямого отжима «ФрутоНяня»
изготовлен по специальной технологии, позволяющей сохранить не только восхитительный натуральный вкус, но и полезные вещества, содержащиеся во фруктах.



- ✓ Калий — необходим для правильной работы мышц
- ✓ Природные фруктовые сахара — источник энергии для роста и развития
- ✓ Органические кислоты — способствуют пищеварению
- ✓ Гипоаллергенный* — доказано клинически

БЕЗ
добавления
САХАРА

*Научно-исследовательская работа проведена в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России в 2016 г. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Лучшим питанием для детей раннего возраста является грудное молоко. Необходима консультация специалиста. Реклама.

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-85-89

К вопросу о роли возможного синдрома мальабсорбции жиров при грудном вскармливании в развитии поздней геморрагической болезни новорожденного

Л.И. Мозжухина¹, С.Е. Калгина¹, Л.Е. Строева¹, В.А. Тейф²¹ ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия² ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Причинами поздней геморрагической болезни новорожденного (ГБН) являются парентеральное питание и такие тяжелые заболевания, как билиарная атрезия, врожденные или наследственные заболевания с холестазом, синдром короткой кишки и др., а также исключительно грудное вскармливание и нарушения пищеварения с синдромом мальабсорбции. При этом дефицит витамина К может развиваться не только при выраженном синдроме мальабсорбции, но и на фоне нарушений пищеварения, вызванных нерациональным питанием кормящей матери, или в результате вирусных инфекций с интестинальным синдромом. У 15 детей с поздней ГБН исследовали липидограмму кала методом тонкослойной хроматографии. Результаты липидограммы свидетельствовали о повышении содержания липидов (в среднем 77,47 мкг/г), максимальные значения количества высших жирных кислот, холестерина и фосфолипидов в липидограмме встречались у детей с наиболее выраженными клиническими проявлениями кровоточивости. Клинически геморрагический синдром проявлялся кровоточивостью из пупочных сосудов (66,7%), желудочно-кишечным кровотечением (28,5%), внутримозговым кровоизлиянием (6,7%). У всех детей имелся один или несколько клинических симптомов нарушения пищеварения: учащение стула, увеличение его объема, водянистая диарея. В отдельных случаях отмечали наличие прожилок крови в стуле. Обучение кормящих матерей правильно составлять свой рацион, придерживаться рационального питания свидетельствует о том, что строгое выполнение этих рекомендаций позволяет существенно снизить вероятность дефицита витамина К в организме младенца и риск развития у него поздней ГБН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин К, витамин К-дефицитный геморрагический синдром, грудное вскармливание, дети, липидограмма кала, поздняя геморрагическая болезнь новорожденного, синдром мальабсорбции.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мозжухина Л.И., Калгина С.Е., Строева Л.Е., Тейф В.А. К вопросу о роли возможного синдрома мальабсорбции жиров при грудном вскармливании в развитии поздней геморрагической болезни новорожденного. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(1):85–89. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-85-89.

Role of fat malabsorption during breastfeeding in late hemorrhagic disease of the newborn

L.I. Mozhukhina¹, S.E. Kalgina¹, L.E. Stroeveva¹, V.A. Teyf²¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation²Regional Children's City Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

The causes of late hemorrhagic disease of the newborn (HDN) are parenteral nutrition, severe diseases (e.g., biliary atresia, congenital or inherited diseases associated with cholestasis, short bowel syndrome), exclusive breastfeeding, and digestive disorders with malabsorption. Meanwhile, vitamin K deficiency develops in severe malabsorption and digestive disorders resulting from an irrational diet of a nursing mother or viral infections with the intestinal syndrome.

Lipidogram of feces was evaluated by thin-layer chromatography in 15 children with late HDN. Lipidogram demonstrated high lipid content (on average, 77.47 μg/g). Moreover, the maximum levels of higher fatty acids, cholesterol, and phospholipids were detected in children with the most severe clinical presentations of bleeding. Clinical manifestations of hemorrhagic syndrome included umbilical cord bleeding (66.7%), gastrointestinal bleeding (28.5%), and intracranial hemorrhage (6.7%). In addition, all children have one or more clinical symptoms of digestive disorders (i.e., frequent bowel movements, excessive pooping, watery diarrhea). Occasionally, bloody streaks were reported.

Education of nursing mothers to plan their diet and follow a balanced diet demonstrates that strict adherence to these recommendations significantly reduces the risks of vitamin K deficiency in newborns and late HDN.

KEYWORDS: vitamin K, vitamin K deficiency bleeding, breastfeeding, children, lipidogram of feces, late hemorrhagic disease of the newborn, malabsorption.

FOR CITATION: Mozhukhina L.I., Kalgina S.E., Stroeveva L.E., Teyf V.A. Role of fat malabsorption during breastfeeding in late hemorrhagic disease of the newborn. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(1):85–89 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-85-89.

Актуальность

В структуре причин кровоточивости у новорожденных и детей первых месяцев жизни основное место занимают нарушения свертываемости крови по коагулопатическому типу. Среди них чаще всего встречаются состояния, развивающиеся из-за дефицита витамина К, что приводит к недостаточной активности витамин К-зависимых факторов свертывания крови. По конечной точке приложения этих факторов — переходу протромбина в тромбин они объединены в так называемый протромбиновый комплекс, включающий II фактор — протромбин, VII фактор — проконвертин, IX фактор — антигемофильный глобулин В, X фактор — фактор Стюарта — Прауэра. Кроме белков, участвующих в свертывающей системе крови, к витамин К-зависимым относятся также антипротеазы С и S. Геморрагические нарушения, обусловленные дефицитом витамина К, принято обозначать как витамин К-зависимый геморрагический синдром (витамин К-ЗГС) или витамин К-дефицитный геморрагический синдром. При этом, в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (10-го пересмотра), у новорожденных детей указанное патологическое состояние рассматривают как отдельную нозологическую форму — P53 — геморрагическую болезнь новорожденного (ГБН) [1–8].

До внедрения превентивного введения витамина К детям в первые часы жизни ГБН встречалась у 1,5–2% новорожденных. Указанные выше профилактические мероприятия позволили значительно — практически в 100 раз снизить частоту ГБН в ранний неонатальный период. В то же время применение витамина К сразу после рождения не предупреждает развитие витамин К-ЗГС в последующие недели и месяцы жизни, что определило необходимость выделения этих патологических состояний в отдельную группу под названием «поздняя геморрагическая болезнь новорожденного». Наиболее часто развитие поздней ГБН отмечается на 3–8-й неделях жизни, хотя в ряде случаев манифестация может произойти даже у детей в возрасте 3–6 мес. [1, 9–13]. Клиническая картина при этом может быть представлена различными геморрагическими проявлениями: со стороны желудочно-кишечного тракта — появление прожилок крови в рвотных массах или в стуле, розоватая окраска стула; кожный геморрагический синдром — гематомы и экхимозы, кровотечения из мест инъекций. Нарастание дефицита витамина К сопровождается существенным увеличением риска внутричерепных кровоизлияний, нередко приводящих к инвалидизации или смерти ребенка [13–17]. Установлено, что поздняя ГБН часто возникает у детей, которые имеют исключительно грудное вскармливание, длительное парентеральное питание, билиарную атрезию и другие заболевания, сопровождающиеся холестаазом, синдром короткой кишки, а также нарушенное кишечное всасывание жиров при диареях различного происхождения. При этом целью настоящей публикации является обсуждение тех вариантов поздней ГБН, развитие которых обусловлено недостаточным усвоением витамина К из-за синдрома мальабсорбции, вызванного у ребенка нерациональным питанием его кормящей матери.

Собственный опыт

Проведено изучение частоты геморрагических нарушений среди причин поступления детей в отделение пато-

логии новорожденных ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», а также удельный вес витамин К-ЗГС в структуре данной патологии. Установлено, что геморрагический синдром являлся причиной госпитализации 8% детей, у 95% которых имела место поздняя ГБН. Особо следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев развитию тяжелых форм геморрагического синдрома предшествовали малые геморрагические проявления (кровоточивость из пупочной ранки, из носовых ходов, прожилки крови в рвотных и/или каловых массах, легкое образование «синячков»), на которые своевременно не обращали внимание, а также эпизоды беспокойства, которые ошибочно были приняты за кишечные колики. При анализе клинических случаев было выявлено, что у всех младенцев с поздней ГБН отмечались дисфункции пищеварения в виде водянистой диареи и мальабсорбции, развившиеся из-за нерационального питания кормящей матери или перенесенных ребенком вирусных инфекций с интестинальным синдромом.

Далее представлены результаты наблюдений 15 детей, у которых исследовали липидограмму кала методом тонкослойной хроматографии: абсолютное количество общих липидов и липидных фракций вычислялось при фотоэлектроколориметрировании и сопоставлении экстинкции с калибровочным графиком, полученным на основе изучения контрольного образца. Для технического обеспечения и стандартизации процесса использовали лабораторное оборудование и лабораторную технику кафедры общей и биорганической химии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

Средний возраст возникновения геморрагического синдрома у обследованных пациентов составил $15,1 \pm 11$ дней. Средний срок гестации — $39,8 \pm 1,5$ нед. Оценка по шкале Апгар — 8/9–9/9 баллов. Морфофункциональная зрелость по шкале Боллард соответствовала сроку гестации. Средняя масса тела при рождении составила 3437 ± 760 г, при поступлении в ОПН — 3015 ± 829 г (в среднем — минус 140,6 г/кг к 15 сут жизни). Хотелось обратить внимание на то, что 4 ребенка получали для докорма молочные смеси на основе коровьего молока с большим содержанием витамина К, однако это не явилось достаточным обстоятельством для профилактики витамин К-ЗГС.

При поступлении все показатели общего и биохимического анализов крови были в пределах физиологической нормы. В коагулограммах выявлены изменения, характерные для витамин К-ЗГС: удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 81,5 с, протромбинового времени (ПВ) — до 49,5 с, увеличение международного нормализованного отношения (МНО) до 3,26; снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 40,3%. Активность витамин-К-зависимых факторов свертывания крови также была существенно снижена: II — 19,6% активности, VII — 39,05%, IX — 12,5%, X — 12,05%, тогда как активность других факторов свертывания не была изменена.

Клинически геморрагический синдром чаще проявлялся одним из перечисленных симптомов или их сочетанием: кровоточивость из пупочных сосудов наблюдалась у 66,7% детей, желудочно-кишечное кровотечение — у 28,5%, у одного младенца (6,7%) было внутричерепное кровоизлияние. У всех детей имелся один или несколько клинических симптомов нарушения пищеварения: учащение стула, увеличение его объема, водянистая диарея, в отдельных случаях — наличие прожилок крови в стуле. У детей отмечали также

снижение прибавки массы тела. При анализе пищевого дневника кормящих матерей выявлено избыточное потребление белка коровьего молока и/или продуктов, имеющих в составе стабилизаторы, консерванты, искусственные ароматизаторы и т. п.

Отдельно изучали результаты исследования липидограммы кала с целью выявления степени нарушения всасывания жиров и, следовательно, жирорастворимых витаминов, к которым относится витамин К. Содержание общих липидов в кале составляло в среднем 77,47 мкг/г при значительном размахе значений — 25–143,9 мкг/г у каждого пациента. Установлено, что максимальные потери жира коррелировали с наиболее выраженной клиникой геморрагического синдрома и наибольшими патологическими изменениями в коагулограмме. При изучении соотношения липидных фракций в кале отмечено, что максимальные значения количества высших жирных кислот, холестерина и фосфолипидов в липидограмме имели место у детей с наиболее выраженной клиникой кровоточивости.

С матерями проводились беседы о правильном питании кормящей женщины, проводилась коррекция рациона питания. При этом установлено, что к 5-му дню с момента нормализации питания матери у детей купировались нарушения пищеварения. Всем пациентам проводили лечение геморрагического синдрома, назначая менадион натрия бисульфит в дозе 1 мг/кг внутримышечно, а в 3 случаях дополнительно внутривенно вводили свежемороженную плазму (СЗП) в дозе 15 мл/кг. После начатого лечения активность факторов протромбинового комплекса восстановилась в первый же день до 50% нормы, геморрагический синдром был купирован. У всех детей к 4–5 сут лечения состояние полностью нормализовалось.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В качестве примера приводим клиническое наблюдение, подчеркивающее роль нарушений пищеварения с синдромом мальабсорбции жиров в развитии поздней ГБН.

Доношенная девочка поступила в отделение на 21-е сутки жизни. В возрасте 15 сут жизни мать впервые отметила в стуле ребенка прожилки крови, в последующие дни прожилки крови в стуле отмечены еще один раз.

Родилась на 39-й неделе гестации. Масса при рождении — 3050 г, рост — 50 см. Вскармливание с рождения естественное. Масса при поступлении — 3120 г, выявлена гипербилирубинемия III степени. Подкожно жировой слой существенно истощен везде. Стул сильно обводнен, желтый. Каловые массы кашицеобразные, без крови. Питание матери нерациональное. Питание ребенка дома не контролировалось. В копрограмме много нейтральных жиров. Ребенку назначена фототерапия, контролируемое грудное кормление. Даны рекомендации по питанию матери. После взятия коагулограммы возникла отсроченная кровоточивость из места взятия крови, обширная гематома в ткани плеча и предплечья.

Исследование коагулограммы показало существенное снижение активности витамин К-зависимых факторов (II, VII, X, X), удлинении АЧТВ и ПВ при нормальном уровне показателей конечной коагуляции (см. таблицу) и первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза.

С учетом анамнеза и результатов клинико-лабораторных данных были диагностированы поздняя ГБН,

Таблица. Результаты исследования плазменного гемостаза

Table. Serum hemostasis parameters

Показатель коагулограммы Hemostatic parameters	При поступлении At admission	Через 1 сут (после введения СЗП и менадиона натрия бисульфита) 24 hours later (after administration of FFP and menadione sodium bisulfate)
АЧТВ, с / APTT, sec	171,1	59,8
Протромбиновое время, с Prothrombin time, sec	105,4	11,7
МНО / INR	8,9	1,0
Протромбин по Квику, % Prothrombin Quick, %	2,5	106,6
Тромбиновое время, с Thrombin time, sec	23,0	35,3
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/l	1,9	2,8
IX фактор, % / Factor IX, %	1,4	-
II фактор, % / Factor II, %	2,8	-
VII фактор, % / Factor VII, %	12,8	-
X фактор, % / Factor X, %	1,6	-

развившаяся на фоне нарушений пищеварения с синдромом мальабсорбции жиров, и нарушение питания (белково-энергетическая недостаточность легкая, смешанного генеза). На фоне проведенного лечения (СЗП однократно, менадион натрия бисульфит 1 р/сут внутримышечно, курс — 3 дня) отмечено купирование геморрагического синдрома. Нормализация питания матери постепенно привела к нормализации стула у ребенка. В питание ребенка была добавлена адаптированная смесь с ее постепенной отменой по мере нормализации психологического состояния матери. Ребенок выписан с выздоровлением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактическое введение витамина К новорожденным детям в первые часы жизни позволяет с высокой эффективностью предупредить развитие ГБН в ранний неонатальный период, однако не предупреждает развитие витамин К-ЗГС в последующие недели и месяцы жизни. По нашим наблюдениям установлено, что дефицит витамина К у младенца может развиваться не только при выраженном синдроме мальабсорбции, но и на фоне нарушений пищеварения и усвоения витамина К, вызванных нерациональным питанием кормящей матери или в результате вирусных инфекций с кишечным синдромом. Особую тревогу вызывает тот факт, что если у детей с тяжелой патологией (билиарная атрезия, синдром короткой кишки, заболевания с холестазами и др.) витамин К обязательно входит в комплексную терапию, то у детей, находящихся исключительно на грудном вскармливании,

нии или имеющих дисфункции кишечника с нарушением всасывания жиров, эти риски не учитываются. Наш опыт обучения кормящих матерей правильно составлять рацион, придерживаться рационального питания и контролировать его свидетельствует о том, что строгое выполнение этих рекомендаций позволяет существенно снизить вероятность дефицита витамина К в организме младенца и риск развития у него поздней ГБН [18]. Кроме этого, важным звеном в предупреждении развития тяжелых форм геморрагических нарушений является раннее выявление таких малых клинических проявлений, как кровоточивость из пупочной ранки и/или из носовых ходов, прожилки крови в рвотных и/или каловых массах, легкое образование «синячков» и др., что позволяет своевременно верифицировать их причины и назначить адекватное лечение.

Литература

1. Неонатология. Национальное руководство. Под ред. Володина Н.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Шабалов Н.П., Иванов Д.О., Шабалова Н.Н. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации ко внеутробной жизни новорожденного. Педиатрия. 2000;79(3):84–91.
3. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М. — Тверь: Триада; 2005.
4. Момот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. СПб.: ФормаТ; 2006.
5. Дорощева Е.И., Демиков В.Г., Демикова Е.В. и др. Особенности гемостаза у новорожденных детей. Тромбоз, гемостаз и реология. 2013;1(53):44–47.
6. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Пер. с англ. в 3 томах. Женева: Всемирная организация здравоохранения. М.: Медицина; 1995.
7. Burke C.W. Vitamin K deficiency bleeding: overview and considerations. J Pediatr Health Care. 2013;27(3):215–221. DOI: 10.1016/j.pedhc.2012.09.010.
8. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. McGraw-Hill; 2013.
9. Нароган М.В., Карпова А.Л., Строева Л.Е. Витамин К-дефицитный геморрагический синдром у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2015;3:74–82.
10. Дегтярев Д.Н., Карпова А.Л., Мебелова И.И. и др. Диагностика и лечение геморрагической болезни новорожденных. В кн.: Избранные клинические рекомендации по неонатологии. Под ред. Байбаринной Е.Н., Дегтярева Д.Н. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
11. Takahashi D., Shirahata A., Itoh S. et al. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan. Pediatr Int. 2011;53(6):897–901. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03392.x.
12. Laubscher B., Bänziger O., Schubiger G., Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phyloquinone doses: results of a 6-year (2005–2011) surveillance in Switzerland. Eur J Pediatr. 2013;172(3):357–360. DOI: 10.1007/s00431-012-1895-1.
13. Заплатников А.Л., Бражникова О.В., Медоев С.Б. и др. Внутрочерепные кровоизлияния при поздней геморрагической болезни новорожденных. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019;4:14–17. DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190755.
14. Hubbard D., Tobias J.D. Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth. South Med J. 2006;99(11):1216–1220. DOI: 10.1097/01.smj.0000233215.43967.69.
15. Ерекешов А.Е., Разумов А.А., Кузьмин В.Д. и др. Интракраниальные осложнения поздней геморрагической болезни новорожденных. Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2012;4(29):16–19.
16. Ляпин А.П., Касаткина Т.Н., Рубин А.Н. и др. Внутрочерепные кровоизлияния как проявление поздней геморрагической болезни новорожденных. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2013;92(2):38–42.
17. Volpe J.J. Intracranial hemorrhage in early infancy — renewed importance of vitamin K deficiency. Pediatr Neurol. 2014;50(6):545–546. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.017.
18. Калгина С.Е., Строева Л.Е., Мозжухина Л.И. Обучение кормящих матерей рациональному питанию — способ профилактики витамин К-зависимого геморрагического синдрома. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Грудное вскармливание в современном мире». М.; 2016: 52–54.

References

1. Neonatology. National guidelines. Ed. Volodin N.N. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).
2. Shabalov N.P., Ivanov D.O., Shabalova N.N. Dynamic of gemostasis in first week of life as reflection of adaptive mechanisms to extrauterine life. Pediatra. 2000;79(3):84–91 (in Russ.).
3. Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratory diagnosis of hemostasis disorders. M. — Tver': Triada; 2005 (in Russ.).
4. Momot A.P. Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinical and laboratory diagnostics. SPb.: FormaT; 2006 (in Russ.).
5. Dorofeeva E.I., Demikhov V.G., Demikhova E.V. et al. Peculiarities of hemostasis in newborns. Tromboz, gemostaz i reologia. 2013;1(53):44–47 (in Russ.).
6. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth revision. Geneva: World Health Organization; 1995.
7. Burke C.W. Vitamin K deficiency bleeding: overview and considerations. J Pediatr Health Care. 2013;27(3):215–221. DOI: 10.1016/j.pedhc.2012.09.010.
8. Gomella T.L. Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs. McGraw-Hill; 2013.
9. Narogan M.V., Karpova A.L., Stroeve L.E. Vitamin K deficiency bleeding in newborns and children during the first months of life. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2015;3:74–82 (in Russ.).
10. Degtyarev D.N., Karpova A.L., Mebelova I.I. et al. Diagnosis and treatment of hemorrhagic disease of newborns. In: Selected clinical guidelines for neonatology. Baybarina E.N., Degtyarev D.N., eds. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).
11. Takahashi D., Shirahata A., Itoh S. et al. Vitamin K prophylaxis and late vitamin K deficiency bleeding in infants: fifth nationwide survey in Japan. Pediatr Int. 2011;53(6):897–901. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2011.03392.x.
12. Laubscher B., Bänziger O., Schubiger G., Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). Prevention of vitamin K deficiency bleeding with three oral mixed micellar phyloquinone doses: results of a 6-year (2005–2011) surveillance in Switzerland. Eur J Pediatr. 2013;172(3):357–360. DOI: 10.1007/s00431-012-1895-1.
13. Zaplatnikov A.L., Brazhnikova O.V., Medoev S.B. et al. Intracranial hemorrhages in late hemorrhagic disease of the newborns. Pediatrics. Consilium Medicum. 2019;4:14–17 (in Russ.). DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190755.
14. Hubbard D., Tobias J.D. Intracerebral hemorrhage due to hemorrhagic disease of the newborn and failure to administer vitamin K at birth. South Med J. 2006;99(11):1216–1220. DOI: 10.1097/01.smj.0000233215.43967.69.
15. Yerekeshov A.Ye., Razumov A.A., Kuz'min V.D. et al. Intracranial complications of late hemorrhagic disease of the newborn. Neyrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana. 2012;4(29):16–19 (in Russ.).
16. Lyapin A.P., Kasatkina T.N., Rubin A.N. et al. Intracranial hemorrhages as a manifestation of late hemorrhagic disease of the newborn. Pediatrics named after G.N. Speransky. 2013;92(2):38–42 (in Russ.).
17. Volpe J.J. Intracranial hemorrhage in early infancy — renewed importance of vitamin K deficiency. Pediatr Neurol. 2014;50(6):545–546. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.017.
18. Kalgina S.Ye., Stroyeva L.Ye., Mozzhukhina L.I. Teaching nursing mothers rational nutrition is a way to prevent vitamin K-dependent hemorrhagic syndrome. Materials of the II All-Russian scientific and practical conference with international participation "Breastfeeding in the modern world". M.; 2016: 52–54 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мозжухина Лидия Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0003-2153-8662.

Калгина Светлана Евгеньевна — ассистент кафедры педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0003-4242-5835.

Строева Лариса Емельяновна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИПДО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-0921-8212.

Тейф Вера Абрамовна — заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей, врач-неонатолог высшей категории ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; 150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 27; ORCID iD 0000-0003-0503-929X.

Контактная информация: Мозжухина Лидия Ивановна, e-mail: mli1612@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.02.2022.

Поступила после рецензирования 21.02.2022.

Принята в печать 22.02.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Lidiya I. Mozzhukhina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Institute of Professional

Additional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2153-8662.

Svetlana E. Kalgina — assistant of the Department of Pediatrics of the Institute of Professional Additional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4242-5835.

Larisa E. Stroeveva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics of the Institute of Professional Additional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0921-8212.

Vera A. Teyf — Head of the Department of Newborn Disorders and Premature Babies, neonatologist, Regional Children's City Hospital; 27, Tutaevskoe road, Yaroslavl, 150042, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0503-929X.

Contact information: Lidiya I. Mozzhukhina, e-mail: mli1612@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 08.02.2022.

Revised 21.02.2022.

Accepted 22.02.2022.

Сделайте шаг к защите от пневмококковой инфекции



Единственная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей от 2 месяцев и взрослых всех возрастов*

*Краткая ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата ПРЕВЕНАР® 13

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: суспензия для внутримышечного введения. Вакцина Превенар® 13 представляет собой капсульные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате.

ОПИСАНИЕ

Гомогенная суспензия белого цвета.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- профилактика пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемию, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии и средние отиты) формы заболеваний, вызываемых *Streptococcus pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F с 2-х месяцев жизни и далее без ограничения по возрасту;

- в рамках национального календаря профилактических прививок;

- у лиц групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции.

Вакцинация проводится в рамках национального календаря профилактических прививок согласно утвержденным срокам, а также лицам групп риска по развитию пневмококковой инфекции: с иммунодефицитными состояниями, в т.ч. ВИЧ-инфекцией, онкологическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию; с анатомической/функциональной аспленией; с установленным кохлеарным имплантом или планирующиеся на эту операцию; пациентам с подтеканием спинномозговой жидкости; с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и сахарным диабетом; больным бронхиальной астмой; недоношенным детям; лицам, находящимся в организованных коллективах (детские дома, интернаты, армейские коллективы); реновалециентам острого среднего отита, менингита, пневмонии; длительно и часто болеющим детям; пациентам, инфицированным микобактерией туберкулеза; всем лицам старше 50 лет; табакокурящим.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность на предшествующее введение Превенар® 13 или Превенар® (в том числе, анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции);
- повышенная чувствительность к дифтерийному анатоксину и/или вспомогательным веществам;

- острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Способ введения

Вакцину вводят в разовой дозе 0,5 мл внутримышечно. Детям первых лет жизни прививки проводят в верхне-наружную поверхность средней трети бедра, лицам старше 2-х лет – в дельтовидную мышцу плеча.

Перед применением шприц с вакциной Превенар® 13 необходимо хорошо встряхнуть до получения гомогенной суспензии. Не использовать, если при осмотре содержимого шприца выявляются инородные частицы, или содержимое выглядит иначе, чем в разделе «Описание» настоящей инструкции.

Не вводить Превенар® 13 внутрисосудисто и внутримышечно в асцитичную область!

Если начата вакцинация Превенар® 13, рекомендуется завершить ее также вакциной Превенар® 13. При вынужденном увеличении интервала между инъекциями любого из приведенных выше курсов вакцинации введение дополнительных доз Превенар® 13 не требуется.

Схема вакцинации

Возраст начала вакцинации	Схема вакцинации	Интервалы и дозировка
2-6 мес	3+1 или 2+1	Индивидуальная иммунизация: 3 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Первую дозу можно вводить с 2-х мес. Ревакцинация однократно в 11-15 мес. Массовая иммунизация детей: 2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями. Ревакцинация однократно в 11-15 мес.
7-11 мес	2+1	2 дозы с интервалом не менее 4 нед между введениями. Ревакцинация однократно на втором году жизни
12-23 мес	1+1	2 дозы с интервалом не менее 8 нед между введениями
2 года и старше	1	Однократно

Дети, ранее вакцинированные Превенар®

Вакцинация против пневмококковой инфекции, начатая 7-валентной вакциной Превенар®, может быть продолжена Превенар® 13 на любом этапе схемы иммунизации.

Лица в возрасте 18 лет и старше

Превенар® 13 вводится однократно. Необходимость ревакцинации Превенар® 13 не установлена. Решение об интервале между введениями вакцины Превенар® 13 и ППВ23 следует принимать в соответствии с официальными методическими рекомендациями.

Особые группы пациентов

У пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизации, состоящая из 4 доз препарата Превенар® 13 по 0,5 мл. Первая серия иммунизации состоит из введения трех доз препарата: первая доза вводится с третьей по шестой месяц после трансплантации. Интервал между введениями должен составлять 1 месяц. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 6 месяцев после введения третьей дозы. Недоношенным детям рекомендуется четырехкратная вакцинация. Первая серия иммунизации состоит из 3-х доз. Первую дозу следует вводить в возрасте 2 месяцев независимо от массы тела ребенка, последующие дозы – с интервалом 1 месяц. Введение четвертой (бустерной) дозы рекомендуется в возрасте 12-15 месяцев.

Пожилые пациенты

Иммуногенность и безопасность вакцины Превенар® 13 подтверждены для пожилых пациентов.

Условия хранения и транспортирования

При температуре от 2 до 8° С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. Транспортировать при температуре от 2° С – 25° С. Не замораживать. Допускается транспортирование при температуре выше 2-8° С не более пяти дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

ПРЕДПРИЯТИЕ-ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

1. Пфайзер Айрланд Фармасьютикалз, Ирландия Грейндж Кастрл Бизнес-парк, Клондалкин, Дублин 22, Ирландия.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1

УПАКОВАНО:

ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ НАПРАВЛЯТЬ ПО АДРЕСУ:

1. ООО «Пфайзер Инновации», 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Телефон: (495) 287-5000, факс: (495) 287-5300.
2. ООО «НПО Петровакс Фарм», Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1. Тел./факс: (495) 926-2107, e-mail: info@petrovax.ru
3. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор): 109074, Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1. Тел.: (495) 698-4538; (499) 578-0230.



PP-PNA-RUS-0311 Июнь 2020
На правах рекламы

ООО «Пфайзер Инновации», Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С). Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00.



DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-90-96

Синдром Ворстер-Дроута. Неврологические аспекты (клиническое наблюдение)

Л.М. Щугарева^{1,2}, О.В. Потешкина^{1,2}, В.Д. Петрова², П.А. Саламанов²¹СПб ГБУЗ «ДГБ № 1», Санкт-Петербург, Россия²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.М. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Ворстер-Дроута (СВД) относится к редким неврологическим заболеваниям и характеризуется диссоциацией произвольных и непроизвольных движений лица, рта, языка, а также дизартрией и оромоторной диспраксией. Встречаемость варьирует от 1–9 на 100 000 до 1 на 25 000–30 000 новорожденных. При СВД поражается передняя (лобная) часть покрышки, включая нижнюю роландическую область. СВД диагностируется у детей начиная с периода новорожденности на основании характерного фенотипа и данных нейровизуализации. Прогноз жизни больных СВД определяется особенностями ухода, контролем эпилепсии и проводимыми реабилитационными мероприятиями. В статье представлено клиническое наблюдение полной формы СВД с тяжелым фенотипом. Одной из особенностей данного случая является сочетание внутриутробного нарушения нейрональной миграции с доказанным менингоэнцефалитом цитомегаловирусной этиологии в неонатальном периоде. Другая важная особенность заключается в сочетании фенотипических признаков (диссоциация между произвольными и непроизвольными движениями, дизартрия, выраженное слюнотечение, микроцефалия, эпилептические приступы) с данными нейровизуализации (полимикрогирия в оперкулярной области с обеих сторон, микроцефалия). Врачи должны быть осведомлены о том, что СВД имеет клинический полиморфизм, а база знаний о нем ежегодно обновляется.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Ворстер-Дроута, врожденный псевдобульбарный парез, судороги, дизартрия, задержка развития, микроцефалия, полимикрогирия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Щугарева Л.М., Потешкина О.В., Петрова В.Д., Саламанов П.А. Синдром Ворстер-Дроута. Неврологические аспекты (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(1):90–96. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-90-96.

Worster-Drought syndrome. Neurological pattern (case report)

L.M. Shchugareva^{1,2}, O.V. Poteshkina^{1,2}, V.D. Petrova², P.A. Salamanov²¹Children's City Hospital No. 1, St. Petersburg, Russian Federation²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Worster-Drought syndrome (WDS) is a rare neurological disorder characterized by dissociation of voluntary and involuntary movements of the face, mouth, tongue, dysarthria, and oromotor dyspraxia. WDS rate varies from 1–9 per 100,000 to 1 per 25,000–30,000 newborns. Anterior (frontal) operculum, including the lower Rolandic area. WDS is diagnosed in the neonatal period based on a typical phenotype and neuroimaging findings. The prognosis is determined by medical care, epilepsy management, and rehabilitation. We describe a child with a severe WDS phenotype. In this child, abnormal intrauterine neuronal migration was associated with established cytomegalovirus meningoencephalitis in the neonatal period. Moreover, phenotypic signs (dissociation of voluntary and involuntary movements, dysarthria, severe salivation, microcephaly, and epilepsy) were coupled with neuroimaging findings (bilateral polymicrogyria of the opercular area and microcephalia). Pediatricians should be aware of WDS clinical polymorphism. The knowledge base is upgraded annually.

KEYWORDS: Worster-Drought syndrome, congenital pseudobulbar palsy, seizures, dysarthria, developmental delay, microcephalia, polymicrogyria.

FOR CITATION: Shchugareva L.M., Poteshkina O.V., Petrova V.D., Salamanov P.A. Worster-Drought syndrome. Neurological pattern (case report). Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(1):90–96 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-90-96.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Ворстер-Дроута (СВД), или врожденный псевдобульбарный парез, представляет собой редкое неврологическое заболевание. По данным литературы, встречаемость варьирует от 1–9 на 100 000 до 1 на 25 000–30 000 новорожденных [1].

Первоначально синдром был описан в 1953 г. английским неврологом Чарлзом Ворстер-Дроутом, основателем школы Мур-Хаус в Окстед, специализирующейся на речевых и языковых расстройствах [2, 3]. СВД первоначально

определялся как врожденный супрабульбарный парез языка и глотки без указания на уровень поражения [3]. Однако на данный момент считается, что страдает островковая борозда — область, расположенная в глубине сильвиевой борозды, прикрытая частями лобной, теменной и височной долей, вместе образующих покрышку (оперкулум, *operculum*) (рис. 1) [4].

При СВД поражается передняя (лобная) часть покрышки, включая нижнюю роландическую область [2]. Ворстер-Дроут предполагал, что поражаются кортикобуль-

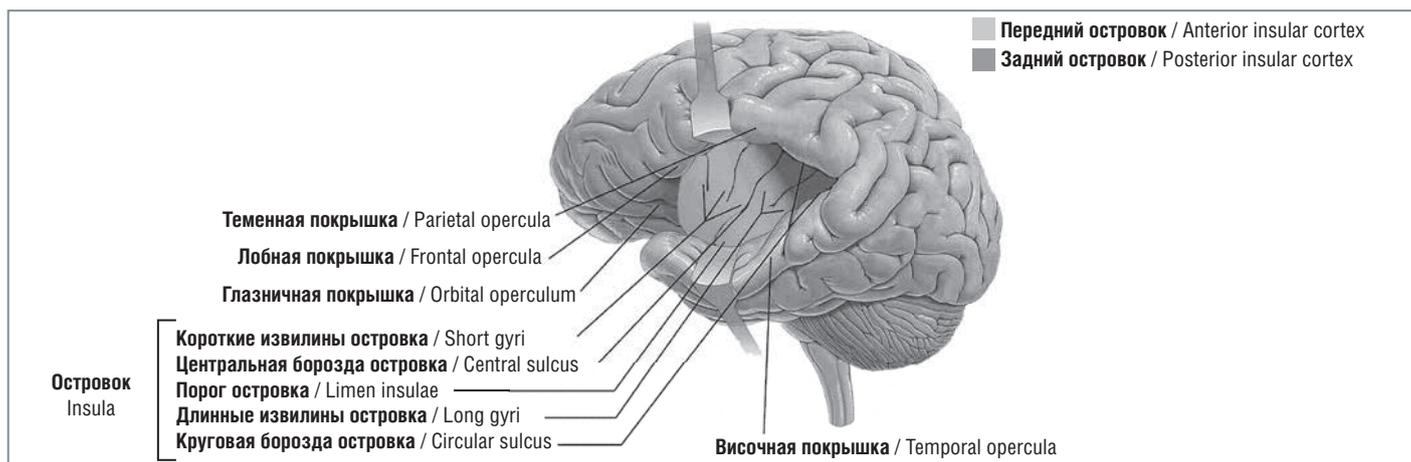


Рис. 1. Анатомия островковой доли [4]

Fig. 1. Insula anatomy [4]

барные пути, которые проходят от нижней части моторной области коры к ядрам X и XII черепных нервов [5]. К настоящему моменту известно, что вовлекаются проводящие пути к ядрам V, VII, IX, X и XII пар черепных нервов [2].

По данным литературы, СВД представляет собой врожденную форму оперкулярного синдрома Фуа — Чавани — Мари (ФЧМС), ряд авторов считают, что эти синдромы относятся к спектру перисильвиевой дисфункции [2, 6, 7]. ФЧМС — это приобретенное, чаще двухстороннее, поражение лобно-теменной покрывки. Данный синдром имеет полиэтиологическое происхождение и развивается в результате сосудистых событий, в составе эпилептических энцефалопатий либо вследствие менингоэнцефалита, чаще вызываемого вирусами простого герпеса, цитомегаловирусом [2].

Ведутся различные дискуссии об этиологии СВД, однако на данный момент большинство авторов придерживаются теории внутриутробного нарушения нейрональной миграции, в основном в перисильвиевой области [2, 8]. В отличие от ФЧМС, при врожденном псевдобульбарном синдроме описаны семейные случаи, предполагается генетическая природа этого заболевания [2, 9]. Также имеются указания на инфекционное, гипоксическое и другие воздействия на сроке между 20-й и 24-й неделями беременности [2].

В настоящее время генетический дефект СВД не выявлен, хотя предполагается несколько типов наследования, включая X-сцепленный доминантный, X-сцепленный рецессивный, аутосомно-доминантный с пониженной пенетрантностью и аутосомно-рецессивный [6, 7]. Обсуждается роль мутаций в генах *SLC9A1* (локус 1p36.11), *SRPX2* (Xq22), *MECP2* (Xq28), делеций 22q11, а также *LINS* (p.Glu366X, p.Lys393X) [6, 7].

Клинические проявления, лечение и прогноз синдрома Ворстер-Дроута

Синдром Ворстер-Дроута характеризуется поражением мышц языка, губ, мягкого неба, а в тяжелых случаях — мышц гортани и глотки [10, 11]. Дебют заболевания приходится на первый год жизни, однако диагноз в основном ставится только после 5–6 лет [9]. Как правило, заболевание начинается с нарушения акта сосания, но могут быть нарушения проходимости дыхательных путей. Однако проблемы с питанием становятся более очевидными после замены грудного вскармливания на более плотный прикорм [8].

Дети с СВД имеют характерный внешний вид — гипомимичное лицо, полуоткрытый рот, выраженное слюнотечение [2]. Дизартрия или анартрия, характерные для этого синдрома, возникают в результате нарушения произвольного контроля фацио-лингво-фаринго-жевательных мышц, при этом сохраняется автоматическая эмоциональная иннервация. Это связано с тем, что непровольные движения обрабатываются базальными ганглиями, а не кортикобульбарными связями [2]. Также необходимо помнить, что СВД является оперкулярным типом супрабульбарного пареза, таким образом, патологический смех и плач отсутствуют в отличие от понтинной формы псевдобульбарного паралича [2]. В отличие от бульбарного синдрома, для псевдобульбарного синдрома не характерны атрофия мышц с фибриллярными и фасцикулярными подергиваниями и отсутствие нижнечелюстного, глоточного и небного рефлексов [2, 5, 10].

Одной из важных особенностей СВД является нарушение процесса жевания: невозможны движения языком, необходимые для формирования пищевого комка и продвижения его к глотке, в то же время глоточный рефлекс протекает без затруднений [2]. Другая, не менее важная особенность — «псевдопериферический» паралич лицевого нерва, при котором парез Белла отсутствует, а поражается только *m. orbicularis oris*, и таким образом сохраняется мимика [2, 12]. Обсуждая врожденный псевдобульбарный синдром, необходимо сказать о характерной ринолалии, связанной с трудностью воспроизведения лингвальных и губных согласных [13].

Неполная форма СВД характеризуется речевыми нарушениями, в частности оромоторной диспраксией, как правило, в сочетании с выраженным слюнотечением. Таким образом, при легких формах синдрома затрагиваются только мышцы губ, языка и мягкого неба [8].

Существуют характерные тесты для выявления произвольной и непровольной диссоциации. Ребенок не может вытянуть губы в трубочку, а язык практически неподвижен. Таких детей просят высунуть язык, подвигать им вперед-назад и в разные стороны, однако даже при легких формах возможно только высовывание языка [2]. Помимо этого, предлагают другие тесты — свист, зевание, постукивание зубами, причмокивание, цоканье, крик приветствия, также детей просят подуть, фыркнуть, дотронуться языком до кончика носа и выполнить другие похожие движения [14]. Стоит отметить, что эти движения возможны при отвлечении или ум-

ственном напряжении, когда ребенок непроизвольно может выполнять большинство из предложенных действий [2, 14].

В дополнение к патогномичным симптомам пациенты с СВД могут иметь другие неврологические нарушения. Вовлечение V, VII, IX, X и XII пар черепных нервов встречается в 80–99% случаев, дизартрия — в 80–99% случаев, эпилептические приступы — в 29–87% случаев, когнитивные нарушения, гиперрефлексия, слюнотечение — в 30–79% случаев, микроцефалия, нейросенсорная тугоухость, пирамидные нарушения — в 5–29% случаев, частота встречаемости атаксии, расстройств аутистического спектра, артрогрипоза и микрогнатии неизвестна.

Одним из самых частых проявлений СВД выступает эпилепсия (до 87%) [2], наиболее часто проявляющаяся атоническими и тоническими гемифациальными приступами (дроп-атаки) [15]. Как правило, на ЭЭГ регистрируется генерализованная спайковая и волновая активность, однако у 39% пациентов встречаются мультифокальные эпилептиформные разряды в центрально-теменной или центрально-височной области [2].

Помимо клинической картины для постановки диагноза «Врожденный псевдобульбарный синдром» необходимо проведение МРТ головного мозга. Характерны такие изменения, как аномально вертикализованные, расширенные и углубленные боковые (сильвиевы) борозды, выбухание островков Рейля, расширение и аномальное расположение центральной борозды, корковая дисплазия с аномальным утолщением оперкулярно-островковой коры на T2-взвешенных изображениях и полимикрогирией на T1-взвешенных изображениях [2, 4]. Такие изменения часто имеют двусторонний характер [2].

Полимикрогирия (кортикальная дисплазия нелиссэнцефального типа) — это патологические изменения коры головного мозга, представленные множеством коротких, неглубоких извилин [2]. Для СВД характерен четырехслойный тип полимикрогирии, развивающийся при аномалии формирования коры головного мозга на 20–24-й неделе жизни плода [2]. Возможно, локализация дефекта в области покрышки островка связана с особенностями васкуляризации этой зоны, которая обеспечивается терминальными ветвями бассейна средней мозговой артерии, формирующейся как раз после 10-й недели жизни плода [2, 4].

Ворстер-Дроут провел масштабные исследования этого синдрома. По его наблюдениям, у большинства детей, особенно при неполных формах СВД, речь улучшается самопроизвольно по мере взросления [3]. Постепенное неполное восстановление речевых функций к подростковому возрасту было также подтверждено при последующих исследованиях врожденного псевдобульбарного синдрома [2, 13]. Однако для детей с тяжелым фенотипом прогноз остается серьезным ввиду высокого процента когнитивных нарушений и частого присоединения эпилепсии [15].

Специфического лечения не существует, важно отметить необходимость мультидисциплинарного подхода при ведении детей с СВД. В терапии используются психологические, поведенческие и логопедические техники. Таких детей необходимо с рождения обучать альтернативным способам самовыражения — жестам, символам или специальным средствам общения [13]. Важное значение отводится медикаментозному лечению эпилепсии. Антиэпилептическая терапия в большинстве случаев оказывается эффективной, однако имеются примеры фармакорезистентных форм [2].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А.Н., 4 года, была госпитализирована в связи с повторным судорожным приступом. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита, эрозии шейки матки, угрозы прерывания на 9-й неделе, Rh отрицательной матери без антител. На 36-й неделе беременности была диагностирована задержка внутриутробного развития плода. Роды вторые (первые роды — здоровый ребенок, 7 лет) срочные на 40/41-й неделе, масса тела при рождении 2400 г, длина тела 48 см, окружность головы 32 см, окружность грудной клетки 31 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. После рождения были выявлены изменения плаценты: гнойный хориодецидуит, хроническая декомпенсация. На 2-е сутки жизни ребенок был переведен в неонатальное отделение, где подтверждена внутриамниотическая инфекция цитомегаловирусной этиологии.

По данным медицинской амбулаторной карты, ребенок рос с грубой задержкой психомоторного развития. Обращали на себя внимание трудности с кормлением с самого рождения: девочка не сосала, кормилась вливанием смеси в полость рта из бутылочки, но глотала без поперхиваний. Таким образом, ребенок не нуждался в зондовом питании. С рождения имелись жалобы на повышенное слюнотечение. Трудности с кормлением стали более явными с введением плотного прикорма. С рождения ребенок получает протертый стол. В 3,5 года появились тонико-клонические эпилептические приступы. Была инициирована антиэпилептическая терапия вальпроевой кислотой 30 мг/кг/сут, которую затем заменили на топирамат 5,6 мг/кг/сут в связи с гепатотоксичностью вальпроатов.

Семейный анамнез: рак легких по линии отца, по материнской линии исключался нейрофиброматоз (был у бабушки). Найдена *RET*-мутация в 16-м экзоне (клинически незначимая для данной патологии, является протоонкогеном для медуллярного рака щитовидной железы).

На момент поступления состояние тяжелое по основному заболеванию. По Шкале глобальных моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS) — V уровень. По физикальным данным выявлена микроцефалия, белково-калорийная недостаточность 2–3-й степени (окружность головы 42,5 см — менее 3%; окружность грудной клетки 47,5 см — менее 3%; масса тела 9000 г — менее 3%; длина тела 95 см — 10%) (рис. 2).



Рис. 2. Пациентка А.Н., 4 года. Синдром Ворстер-Дроута
Fig. 2. A 4-year-old girl with Worster-Drought syndrome

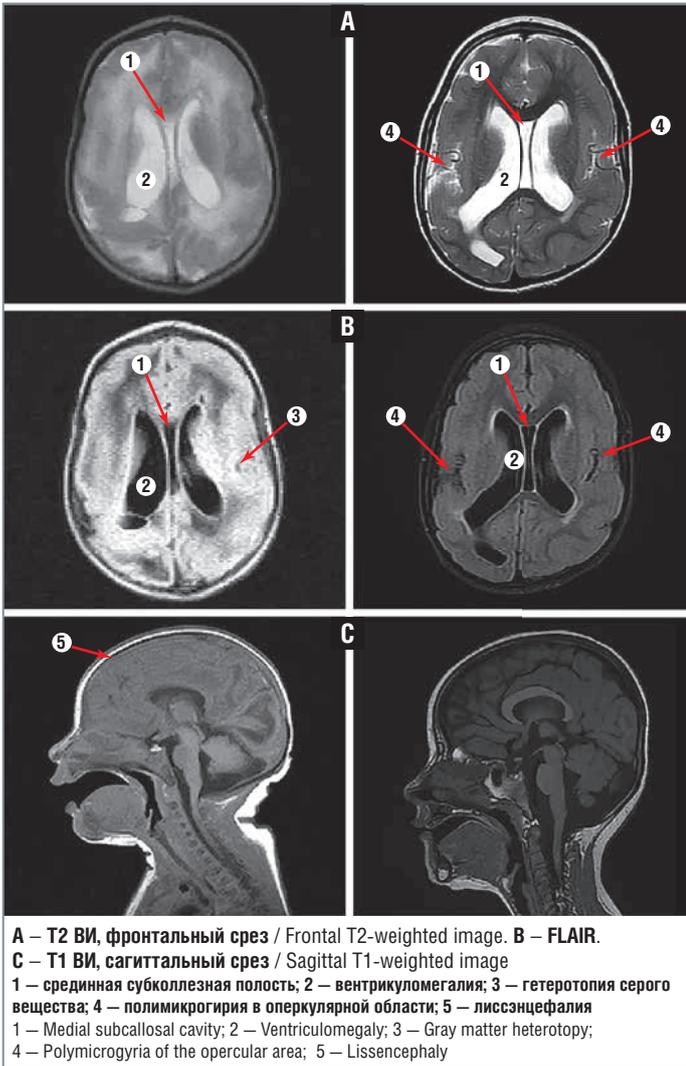


Рис. 3. МР-изображения головного мозга девочки А.Н. в возрасте 1 мес. (слева) и в 4 года (справа). Синдром Ворстер-Дроута

Fig. 3. Brain MRI of a girl with WDS at the age of 1 month (left) and 4 years (right). Worster-Drought syndrome

На осмотр реагирует оживленно. Зрительно-моторная координация и праксис не развиты. Взгляд фиксирует, кратковременно следит за предметами. Непостоянное сходящееся косоглазие. Продуктивный контакт на уровне эмоций. Имеются слуховые ориентировочные реакции. В речи только звуки. Возможно кратковременное удерживание головы. Выпрямительные реакции не сформированы.

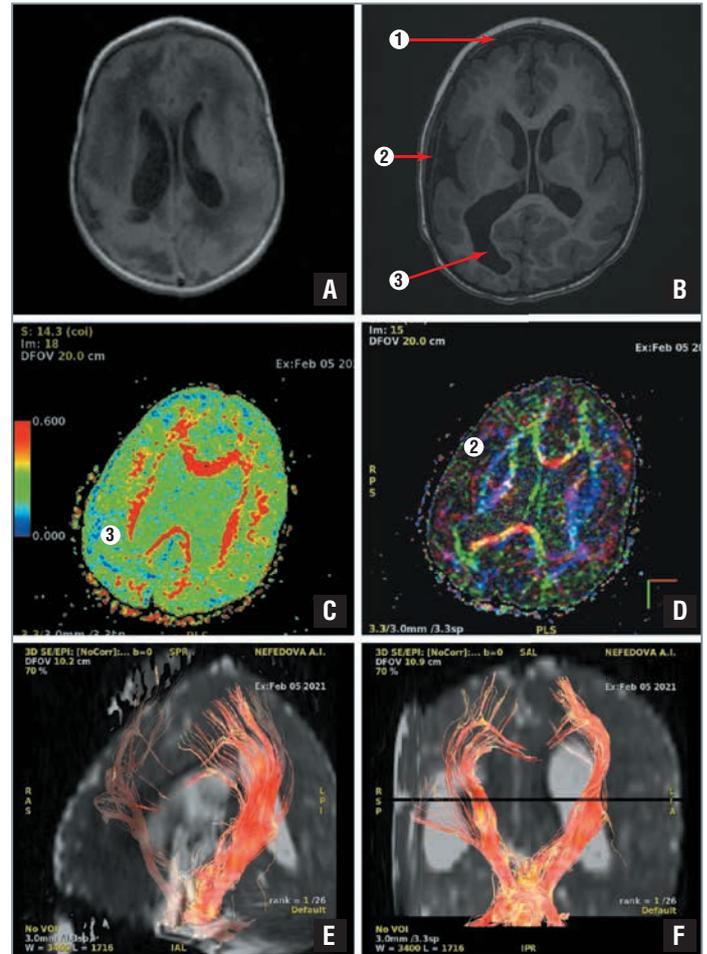


Рис. 4. МР-изображения головного мозга девочки А.Н. в возрасте 1 мес. (А) и в 4 года (В). МР-трактография (С, D, E, F). Синдром Ворстер-Дроута

Fig. 4. Brain MRI of a girl with WDS at 1 month (A) and 4 years (B). MR tractography (C, D, E, F). Worster-Drought syndrome

Выявлено отчетливое обеднение сигнала во всех кортикальных отделах больших полушарий мозга (1) и в полушариях мозжечка, максимально выраженные в височных (2) и правой затылочно-теменной областях (3) / Significant signal attenuation in all cortical areas of hemispheres (1) and cerebellar hemispheres, maximum in temporal (2) and right occipital parietal areas (3)

Рис. 5. Электроэнцефалограмма дневного сна пациентки А.Н., 4 года

Fig. 5. Daytime sleep EEG of a 4-year-old girl with Worster-Drought syndrome

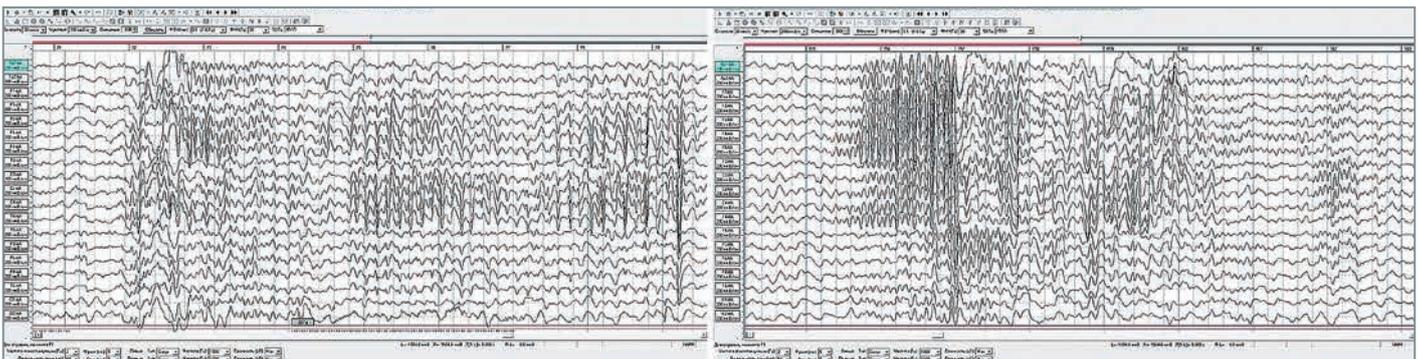


Рис. 5. Электроэнцефалограмма дневного сна пациентки А.Н., 4 года

Fig. 5. Daytime sleep EEG of a 4-year-old girl with Worster-Drought syndrome

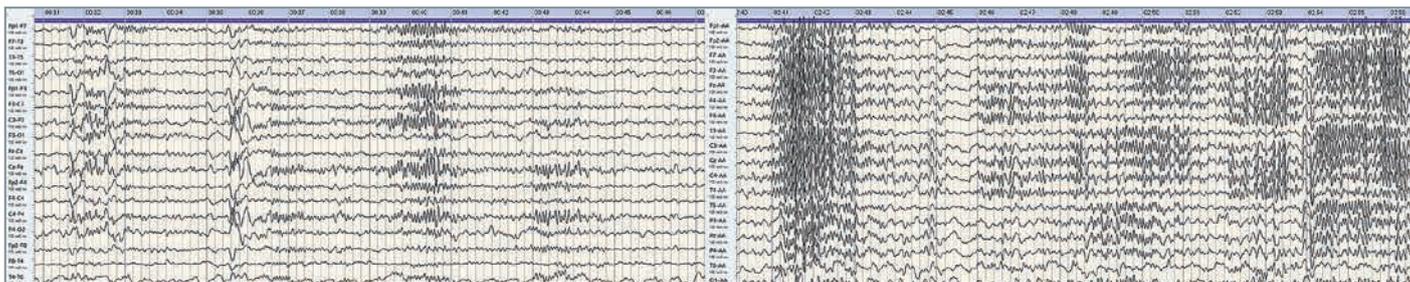


Рис. 6. Электроэнцефалограмма с видеомониторингом пациентки А.Н., 4 года
Fig. 6. Video-EEG monitoring of a 4-year-old girl with Worster-Drought syndrome

Таблица 1. Сравнительная характеристика данных анамнеза и клинической симптоматики СВД [3, 8, 16]
Table 1. Comparative characteristics of anamnesis and clinical presentations from published data [3, 8, 16]

Данные анамнеза и клиническая симптоматика Anamnesis and clinical presentations	Врожденный псевдобульбарный синдром / Congenital pseudobulbar syndrome		Оперкулярный синдром / Opercular syndrome		Врожденный псевдобульбарный синдром / Congenital pseudobulbar syndrome	
	n	%	n	%	n	%
Общее число пациентов / Total number of patients	282	100	31	100	47	100
Мальчики / Boys	-	-	11	35	35	74
Семейные случаи / Familial disease	29	10	2	7	6	13
Другие неврологические заболевания в семье Other neurological disorders in family	-	-	1	3	5	11
Нормально протекавшая беременность / Normal pregnancy	-	-	25	81	36	80
Без патологии в родах / No abnormal labor	-	-	31	100	41	91
Неонатальные осложнения / Neonatal complications	-	-	3	10	12	27
Врожденные пороки развития (расщелины твердого и мягкого неба, микрогнатия, артрогрипоз и др.) / Congenital anomalies (cleft lip and cleft palate, micrognathia, arthrogyrosis, etc.)	57	20	10	30	31	66
Эпилепсия / Epilepsy	7	2	27	87	13	28
Изменения на ЭЭГ / Abnormal EEG	-	-	27	85	8	35
Нормальный интеллект / Preserved intellect	182	65	5	15	9	19
Умеренные трудности в обучении / Moderate learning difficulties	76	27	23	75	23	49
Серьезные трудности в обучении / Severe learning difficulties	24	9	3	10	15	32
Рецептивная речь соразмерна с интеллектом Receptive language is proportional to intellec	-	-	31	100	45	98
Экспрессивная речь хуже рецептивной Expressive language is inferior to receptive language	-	-	31	100	43	93
Речь отсутствует / Speech deficit	-	-	2	6,5	19	41
Микроцефалия / Microcephaly	-	-	5	16	7	18
Пирамидные знаки / Pyramidal signs	-	-	22	71	41	91
Офтальмопатология / Ophthalmology	-	-	-	-	6	13
Билатеральная полимикрогирия перисильвиевой области по данным МРТ / Bilateral perisylvian polymicrogyria (MRI)	-	-	31	100	5	14
Другие аномалии на МРТ / Other MRI abnormalities	-	-	31	100	12	32

Обращает на себя внимание специфический фенотип ребенка — гипомимичное лицо, полуоткрытый рот, обильное и практически постоянное слюнотечение. Питание — протертый стол, не поперхивается. Нижнечелюстной, небный и глоточный рефлексы снижены. Движения языка практически отсутствуют, однако во время еды возможны оперкулярные автоматизмы (причмокивает языком). Рефлексы орального автоматизма отсутствуют.

Мышечный тонус снижен в верхних конечностях, в нижних конечностях — повышен по пирамидно-

му типу D=S. Сухожильные рефлексы оживлены с расширением рефлексогенных зон D>=S. Положительный рефлекс Россолимо — Вендеровича. Стигматических контрактуры голеностопных суставов. Менингеальных знаков нет. Проведена МРТ головного мозга дважды: в возрасте 1 мес. и при данной госпитализации в 4 года (рис. 3, 4).

Неоднократно были выполнены ЭЭГ-исследования (рис. 5, 6), которые показали вспышки по типу «острая — медленная волна» в височных отведениях.

Таблица 2. Дифференциальный диагноз бульбарного, псевдобульбарного и оперкулярного синдрома у пациентов с дисфагией и дизартрией [17]

Table 2. Differential diagnosis of the bulbar, pseudobulbar and opercular syndromes in patients with dysphagia and dysarthria [17]

Параметр / Parameter	Синдром / Syndrome		
	Бульбарный Bulbar	Псевдобульбарный Pseudobulbar	Оперкулярный Opercular
Область поражения Affected area	Ядро / ниже ядра Nucleus / below the nucleus	Надъядерный (двусторонние кортико-бульбарные пути) Supranuclear (bilateral corticobulbar tracts)	«Кортикальный вариант» надъядерного паралича (двусторонняя оперкулярная кора или ее подкорковые проекции) Cortical variant of supranuclear paralysis (bilateral opercular cortex or its subcortical projections)
Паралич / Paralysis	Вялый / Flaccid	Спастический / Spastic	+ неклассифицируемый / + non-classified
Атрофия мышц языка Tongue muscle atrophy	++	Отсутствует / No	Отсутствует / No
Фасцикуляции мышц языка Tongue fasciculations	++	Отсутствует / No	Отсутствует / No
Дисфагия / Dysphagia	Тяжелая форма, носовая регургитация Severe, nasal regurgitation	Легкая форма, поперхивание Mild, choking	Поперхивание, носовая регургитация Choking, nasal regurgitation
Дизартрия / Dysarthria	Носовой, хриплый голос Nasal hoarse voice	Тяжелая, спастическая Severe, spastic	Смешанный вариант — спастическая и носовая Mixed variant (spastic and nasal)
Непроизвольные движения Involuntary movements	Отсутствуют / No	Отсутствуют / No	+
Бульбарная группа рефлексов Bulbar reflexes	Отсутствует / No	Повышенные / Increased	Сниженные / отсутствуют Decreased / absent
Рефлексы орального автоматизма / Oral automatisms	Отсутствуют / No	+	Отсутствуют / No

Отмечается избыточная представленность вспышек высокоамплитудной бета-активности (экзальтированные «сонные веретена?»), симметрично по лобно-центральной отведениям. Выявлена эпилептиформная активность в лобных отделах (бифронтально) в виде комплексов «острая — медленная волна» с невысоким индексом.

Запись, представленная на рисунке 6, была произведена в стандартных условиях в состоянии спокойного сна (Non-rapid eye movement sleep, NREM), а также спокойного и активного (кормление, эмоциональная реакция) бодрствования с закрытыми и открытыми глазами.

Выявлено периодическое регионарное замедление фоновой активности в затылочных отделах. Эпилептиформной и других видов патологической активности, а также иктальных событий не зарегистрировано. Проведена коррекция антиэпилептической терапии с добавлением фенобарбитала (4 мг/кг/сут) с положительным эффектом в виде купирования эпилептических приступов, улучшения общего самочувствия, увеличения эмоциональных реакций. Прогноз данного случая определяется особенностями ухода, контролем эпилепсии и проводимыми реабилитационными мероприятиями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина СВД достаточно разнообразна и включает как полные, так и неполные формы синдрома. В таблице 1 представлены сравнительные характеристики встречаемости клинической симптоматики по данным литературы [3, 8].

На основании диссоциации между произвольными и непроизвольными движениями языка и мимиче-

ской мускулатуры, преобладания дизартрии над дисфагией, оромоторной диспраксии и по вышеописанным специфическим тестам можно заподозрить врожденный псевдобульбарный синдром. Однако дифференциальный поиск разнообразен и включает такие заболевания, как синдром Мебиуса (врожденный односторонний или двусторонний паралич лицевых и глазодвигательных мышц, умственная отсталость, расстройство аутистического спектра), синдром Гольденхара (микроотия, слабость лицевых мышц, недоразвитие щеки, подбородка, височной кости, микрофтальмия, маленький рот), синдром Фацио — Лонде (паралич лицевой мускулатуры, дизартрия, дисфагия, дыхание со стридором, пирамидные знаки, парез глазодвигательных мышц, птоз), синдром Кайлера (гипоплазия мышц, опускающих угол рта, врожденные пороки развития сердца, микроцефалия, микрогнатия, умственная отсталость).

Фацио-лабио-фаринго-лингво-жевательный паралич с произвольной диссоциацией — важная особенность, которая помогает дифференцировать оперкулярный синдром от псевдобульбарного паралича, связанного с двусторонним супрабульбарным поражением [17]. Отличия оперкулярного синдрома представлены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлено клиническое наблюдение полной формы СВД с тяжелым фенотипом. Одной из особенностей данного случая является сочетание внутриутробного нарушения нейрональной миграции с доказанным менингоэнцефалитом цитомегаловирусной этиологии в неонатальном периоде. Другая важная особенность заключается в сочетании фенотипических признаков (диссоциация меж-

ду произвольными и непроизвольными движениями, дизартрия, выраженное слюнотечение, микроцефалия, эпилептические приступы) с данными нейровизуализации (полимикриярия в оперкулярной области с обеих сторон, микроцефалия). Прогноз жизни определяется особенностями ухода, контролем эпилепсии и проводимыми реабилитационными мероприятиями. Врачи должны быть осведомлены, что СВД имеет клинический полиморфизм, а база знаний о нем ежегодно обновляется.

Литература/References

1. The portal for rare diseases and orphan drugs (ORPHA). (Electronic resource.) URL: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=3465 (access date: 20.03.2021).
2. Christen H.J., Hanefeld F., Kruse E. et al. Foix-Chavany-Marie (anterior operculum) syndrome in childhood: a reappraisal of Worster-Drought syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(2):122–132. DOI: 10.1017/s0012162200000232.
3. Worster-Drought C. Speech disorders in children of school age. *The Medical Press.* 1953;230:419–426.
4. Namkung H., Kim S.H., Sawa A. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. *Trends Neurosci.* 2017;40(4):200–207. DOI: 10.1016/j.tins.2017.02.002.
5. Arbelaez A., Castillo M., Tennison M. MRI in a patient with the Worster-Drought syndrome. *Neuroradiology.* 2000;42(6):403–405. DOI: 10.1007/s002340000297.
6. McMillan H.J., Holahan A.L., Richer J. Worster-Drought Syndrome Associated With LINS Mutations. *Child Neurol Open.* 2018;5:2329048X18791083. DOI: 10.1177/2329048X18791083.
7. Clark M., Neville B.G. Familial and genetic associations in Worster-Drought syndrome and perisylvian disorders. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(1):35–42. DOI: 10.1002/ajmg.a.32015.
8. Clark M., Carr L., Reilly S., Neville B.G. Worster-Drought syndrome, a mild tetraplegic perisylvian cerebral palsy. Review of 47 cases. *Brain.* 2000;123(Pt 10):2160–2170. DOI: 10.1093/brain/123.10.2160.
9. Clark M., Harris R., Jolleff N. et al. Worster-Drought syndrome: poorly recognized despite severe and persistent difficulties with feeding and speech. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(1):27–32. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03475.x.
10. Nevo Y., Segev Y., Gelman Y. et al. Worster-Drought and congenital perisylvian syndromes—a continuum? *Pediatr Neurol.* 2001;24(2):153–155. DOI: 10.1016/s0887-8994(00)00245-9.
11. Vasconcelos M.G., Fiorot J.A. Jr, Sarkovas C. et al. Intermediary form of Foix-Chavany-Marie / Worster-Drought syndromes associated to involuntary movements: neuropsychological and phonoaudiological features. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64(2A):322–325. DOI: 10.1590/s0004-282x2006000200029.
12. Worster-Drought C. Congenital suprabulbar paresis. *J Laryngol Otol.* 1956;70(8):453–463. DOI: 10.1017/s0022215100053184.
13. Queirós F., Duarte G., Correia C. et al. Worster-Drought syndrome: case report and distinction in relation to Foix-Chavany-Marie syndrome. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62(3B):906–910 (in Portuguese). DOI: 10.1590/s0004-282x2004000500035.
14. Саратовский неврологический портал. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.neurosar.ru/> (дата обращения: 20.03.2021). [Saratov neurological portal. (Electronic resource.) URL: <http://www.neurosar.ru/> (access date: 20.03.2021) (in Russ.).]
15. Clark M., Chong W.K., Cox T., Neville B.G. Congenital perisylvian dysfunction — is it a spectrum? *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(1):33–39. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03348.x.
16. Worster-Drought C. Suprabulbar paresis. Congenital suprabulbar paresis and its differential diagnosis, with special reference to acquired suprabulbar paresis. *Dev Med Child Neurol.* 1974;30(Suppl 30):1–33. PMID: 4524910.
17. Desai S.D., Patel D., Bharani S., Kharod N. Opercular syndrome: A case report and review. *J Pediatr Neurosci.* 2013;8(2):123–125. DOI: 10.4103/1817-1745.117842.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Щугарева Людмила Михайловна — д.м.н., профессор кафедры детской невропатологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.М. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; заведующая отделением неврологии СПб ГБУЗ «ДГБ № 1»; 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14; ORCID iD 0000-0002-2447-3174.

Потешкина Оксана Васильевна — к.м.н., доцент кафедры детской невропатологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.М. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; невролог СПб ГБУЗ «ДГБ № 1»; 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14; ORCID iD 0000-0001-9569-0793.

Петрова Валерия Дмитриевна — клинический ординатор СПб ГБУЗ «ДГБ № 1»; 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14; ORCID iD 0000-0002-6304-8074.

Саламанов Павел Александрович — клинический ординатор СПб ГБУЗ «ДГБ № 1»; 198205, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Авангардная, д. 14; ORCID iD 0000-0002-6879-6573.

Контактная информация: Потешкина Оксана Васильевна, e-mail: ovpoteshkina@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 21.09.2021.

Поступила после рецензирования 14.10.2021.

Принята в печать 10.11.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Lyudmila M. Shchugareva — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Children's Neuropathology and Neurosurgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; Head of the Department of Neurology, Children's City Hospital No. 1; 14, Avangardnaya str., St. Petersburg, 198205, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2447-3174.

Oksana V. Poteshkina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Children's Neuropathology and Neurosurgery, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; neurologist, Children's City Hospital No. 1; 14, Avangardnaya str., St. Petersburg, 198205, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9569-0793.

Valeriya D. Petrova — resident of Children's City Hospital No. 1; 14, Avangardnaya str., St. Petersburg, 198205, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6304-8074.

Pavel A. Salamanov — resident of Children's City Hospital No. 1; 14, Avangardnaya str., St. Petersburg, 198205, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6879-6573.

Contact information: Oksana V. Poteshkina, e-mail: ovpoteshkina@gmail.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 21.09.2021.

Revised 14.10.2021.

Accepted 10.11.2021.

аквалор® беби

помощь при насморке с первых дней жизни!

Для ежедневной гигиены, увлажнения
и очищения носика малыша

Для лечения насморка у детей

СПРЕЙ «мягкий душ»

АСПИРАТОР и 3 ЗАПАСНЫХ ФИЛЬТРА

КАПЛИ для САМЫХ МАЛЕНЬКИХ



аквалор® протект

натуральная защита в сезон простуд!

Способствует активации
местного иммунитета

Рекомендован
для профилактики ОРВИ

СПРЕЙ С НАТУРАЛЬНОЙ
МОРСКОЙ ВОДОЙ И ЭКСТРАКТОМ
БУРЫХ ВОДОРОСЛЕЙ



* ПРЕПАРАТЫ НАТУРАЛЬНОЙ МОРСКОЙ ВОДЫ

АО «НИЖФАРМ», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Салганская, д.7, РУ №: РЗН 2016/5064, РЗН 2014/1762, РЗН 2014/1766, РЗН 2014/1778, РЗН 2018/7113

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ ДЛЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ 2022

10–12 ФЕВРАЛЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

VIII Общероссийский
конференц-марафон

«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:
ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ
И ДЕТСТВУ»

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

17–19 МАРТА МОСКВА

VII Общероссийский
семинар

«РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
ВЕСЕННИЕ КОНТРАВЕРСИИ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31										

13–15 МАЯ МОСКВА

VII Междисциплинарный
форум с международным
участием

«ШЕЙКА МАТКИ
И ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫЕ
БОЛЕЗНИ»

I Национальный конгресс

«ANTI-AGEING
И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ
ГИНЕКОЛОГИЯ»

Гостиница «Рэдиссон
Славянская»

9	23	Пн	
10	24	Вт	
11	25	Ср	
12	26	Чт	
13	27	Пт	
14	28	Сб	
15	29	Вс	
2	16	30	Пн
3	17	31	Вт
4	18		Ср
5	19		Чт
6	20		Пт
7	21		Сб
8	22		Вс

21–23 АПРЕЛЯ КАЗАНЬ

VIII Общероссийский
конгресс

«РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
КАЗАНСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Korston Club Hotel Kazan

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

7–10 СЕНТЯБРЯ СОЧИ

XVI Общероссийский
научно-практический
семинар

«РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ:
ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»

XIII Всероссийская научно-
практическая конференция
и выставка

«ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»

Гранд-отель «Жемчужина»
Зимний театр

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

27–29 ОКТЯБРЯ НОВОСИБИРСК

VI Общероссийский
научно-практический семинар

«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
РОССИИ: СИБИРСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Дворец культуры железнодорожников

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
							1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31				

StatusPraesens
profimedia

МАРС

+7 (499) 346 3902
8 (800) 600 3975

spnavigator

РУДН

ova@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens

10–11 НОЯБРЯ САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

IV Общероссийская
научно-практическая
конференция
для акушеров-гинекологов

«ОТТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

НИИ акушерства, гинекологии
и репродуктологии им. Д.О. Отта

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



Внимание!
Дата и место
проведения могут
измениться.
Следите за новостями
на сайте praesens.ru.

Пластырь и масло ДЫШИ®

Облегчение симптомов ОРВИ и профилактика осложнений



В 3 раза снижает заболеваемость ОРВИ и количество осложнений.¹⁻³



Сокращает потребность в назальных деконгестантах в 2 раза.⁴



КЛИНИЧЕСКИ ПРОВЕРЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

14

КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1200+

УЧАСТНИКОВ

 **АКВИОН**

Телефон горячей линии:
8 800 200 86 86

maslo-dishi.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

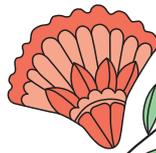
¹Третьяк Л. П., Басаров Г. А., Лыбасова Е. И. Масло Дыши в профилактике ОРВИ в организованных детских коллективах // Бюллетень органов дыхания. Профилактика. Справочник. – 2013.

²Петрушанко А. Д., Николаев А. С., Каюк И. Д., Молоченко Л. А., Ушаков С. А. Использование ингаляций эфирными маслами в комплексной терапии и для профилактики ОРВИ у детей // ВСП – 2012 – № 2.

³Черная Н. Л., Шубина Е. В., Гауляева Г. С. Опыт использования ароматерапии для оздоровления детей в условиях детского дошкольного учреждения // Справочник. Профилактика. – 2012 – № 3.

⁴Радич Е. Ю., Ермолов Н. В., Зверевин С. И., Есеева М. М. Инфракрасный ринит: можно ли ускорить коррекцию носового дыхания? // Профилактика. – 2016 – № 9(55) – С. 89-90.

FLORES VITAE
7–9 апреля 2022 года



VIII Общероссийская
конференция

FLORES VITAE

Педиатрия
и неонатология

7–9 апреля 2022 года
Москва

Приглашаем!

+7 (499) 346 3902

ova@praesens.ru

praesens.ru

stpraesens

praesens

statuspraesens



StatusPraesens
profmedia

SP spnavigator