



## 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

# Содержание

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Ультразвуковые признаки пренатально диагностированных кист яичников: что важно для прогноза** ..... 287

*И.В. Тихоненко*

**Экофуцин® как профилактика развития кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища на фоне применения системной антибактериальной терапии** ..... 292

*В.Н. Кузьмин*

**Терапевтические возможности секнидазола в лечении бактериального вагиноза** ..... 297

*Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова*

### ОБЗОРЫ

**Ренессанс вагинальной микробиоты: смена клинических парадигм** ..... 303

*Г.Н. Минкина, К.Р. Бондаренко, М.С. Селихова, П.А. Солтыс*

**Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы** ..... 309

*Ю.Э. Доброхотова, О.А. Громова, А.С. Духанин, З.Х. Кумыкова, Е.В. Шереметьева, Г.И. Табеева*

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Органосохраняющие методы лечения пациенток с миомой матки и аномалией развития мочевой системы (клиническое наблюдение)** ..... 320

*Е.Ю. Антропова, Б.М. Шарафутдинов, М.И. Мазитова, С.А. Рыжкин, И.В. Абдульянов, Я.В. Прокопьев*

**Успешный исход беременности и родов после хирургического лечения аденомы гипофиза в I триместре (клиническое наблюдение)** ..... 326

*О.В. Баракина, Т.Н. Маркова, С.Г. Исмаилова, И.М. Годков, В.М. Грабовский, П.В. Козлов*

## ПЕДИАТРИЯ

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

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности** ..... 332

*А.С. Левина, И.В. Бабаченко, Н.В. Скрипченко, Т.А. Чеботарева, О.И. Демина*

**Коррекция тревожных расстройств у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию** ..... 340

*Г.Р. Сагитова, В.А. Шульдайс, Н.В. Ключева, Е.М. Шафоростова, И.Б. Конотопова*

### ОБЗОРЫ

**Врожденная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии развития сердца у детей как фактор риска развития психической патологии** ..... 346

*В.Л. Котляров, М.А. Калинина, Г.В. Козловская, Г.Н. Шимонова*

**Роль лекарственных растительных препаратов для симптоматического лечения в реализации стратегии рационального использования антибактериальных препаратов и сохранения микрофлоры (реферат)** ..... 351

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Врожденная анемия: алгоритм диагностики** ..... 358

*А.Л. Заплатников, М.Н. Подзолкова, М.А. Пониманская, Ю.В. Денисова, А.В. Дмитриев, А.А. Дементьев, Ж.Л. Чабидзе, Д.Н. Смирнов*

**Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения** ..... 366

*Л.А. Балькова, М.В. Ширманкина, Д.О. Владимиров, Е.И. Науменко, Е.С. Самошкина, Р.А. Чернышова*

**Профилактика и лечение пареза кишечника у детей** ..... 373

*О.С. Пеньтковская, С.И. Барденикова*

# PMЖ. Мать и дитя

Т. 5, № 4, 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

## техническая поддержка

### и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 324076

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

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

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов



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

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

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,684

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

## Дата выхода в свет

23.12.2022



# Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 5, N 4, 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 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 № 324076

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

▲ – for publicity

## Date of issue:

December 23, 2022



# Contents

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

### ORIGINAL RESEARCH

- Ultrasound features of prenatally diagnosed ovarian cysts: what is important for the prognosis**  
*I.V. Tihonenko* ..... 287

- Ecofucin® for the prevention of vaginal microbiota dysbiosis — bacterial vaginosis and candidiasis amid the use of systemic antimicrobial therapy**  
*V.N. Kuzmin* ..... 292

- Therapeutic capabilities of secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis**  
*Yu.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova* ..... 297

### REVIEW ARTICLES

- Renaissance of the vaginal microbiota: reframing clinical paradigms**  
*G.N. Minkina, K.R. Bondarenko, M.S. Selikhova, P.A. Soltys* ..... 303

- Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects**  
*Yu.E. Dobrokhotova, O.A. Gromova, A.S. Dukhanin, Z.Kh. Kумыkova, E.V. Sheremetyeva, G.I. Tabeeva* ..... 309

### CLINICAL PRACTICE

- Organ-preserving approach to the treatment of patients with uterine fibroids and congenital anomaly of the urinary system (a clinical case)**  
*E.Yu. Antropova, B.M. Sharafutdinov, M.I. Mazitova, S.A. Ryzhkin, I.V. Abdul'yanov, Ya.V. Prokop'ev* ..... 320

- Successful pregnancy and delivery outcome after the surgical treatment of pituitary adenoma in the first trimester of pregnancy (a clinical case)**  
*O.V. Barakina, T.N. Markova, S.G. Ismailova, I.M. Godkov, V.M. Grabovsky, P.V. Kozlov* ..... 326

## PEDIATRICS

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

### ORIGINAL RESEARCH

- Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible causes of inefficiency**  
*A.S. Levina, I.V. Babachenko, N.V. Skripchenko, T.A. Chebotareva, O.I. Demina* ..... 332

- Management of anxiety disorders in children who survived the novel coronavirus infection**  
*G.R. Sagitova, V.A. Shuldais, N.V. Klyueva, E.M. Shaforostova, I.B. Konotopova* ..... 340

### REVIEW ARTICLES

- Congenital connective tissue dysplasia and minor heart defects in children as a risk factor of psychic disorders**  
*V.L. Kotlyarov, M.A. Kalinina, G.V. Kozlovskaya, G.N. Shimonova* ..... 346

- Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. Antibiotics** ..... 351

### CLINICAL PRACTICE

- Congenital anemia: a diagnostic algorithm**  
*A.L. Zaplatnikov, M.N. Podzolkova, M.A. Ponimanskaya, Yu.V. Denisova, A.V. Dmitriev, A.A. Dement'ev, Zh.L. Chabaidze, D.N. Smirnov* ..... 358

- Post-COVID syndrome in children and adolescents: a literature review and clinical case**  
*L.A. Balykova, M.V. Shirmankina, D.O. Vladimirov, E.I. Naumenko, E.S. Samoshkina, R.A. Chernyshova* ..... 366

- Prevention and treatment of enteroparesis in children**  
*O.S. Pen'tkovskaya, S.I. Bardenikova* ..... 373

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-287-291

# Ультразвуковые признаки пренатально диагностированных кист яичников: что важно для прогноза

И.В. Тихоненко

БелМАПО, Минск, Республика Беларусь

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** проанализировать исходы пренатально диагностированных кист яичников и определить прогностические ультразвуковые признаки в отношении обязательности хирургического вмешательства.

**Материал и методы:** проведен ретроспективный анализ 59 случаев кист яичников у плодов, выявленных при ультразвуковом скрининговом исследовании в пренатальном ультразвуковом центре. Был выполнен анализ паритета, возраста матери, срока пренатальной диагностики, ультразвуковых признаков и ультразвуковой структуры, а также исходов кист яичников у плодов.

**Результаты исследования:** медиана возраста беременных с кистами яичников у плодов составила 30,6 (17–42) года, 40,7% из них были первородящими. Медиана срока пренатальной диагностики кист составила 33,5 (21,2–38,0) нед. беременности. 25,4% кист были сложными по экоструктуре, размеры 32,2% образований были  $\geq 40$  мм. В 32,2% случаев кисты располагались на некотором расстоянии от мочевого пузыря; 39% кист визуализировались частично или полностью в брюшной полости. Спонтанному регрессу к моменту родов подверглись 37,3% кист яичников с исчезновением 40% кист сложной экоструктуры, после рождения исчезли 35,6% кист с частотой регресса сложных кист 20%, кист  $\geq 40$  мм — 26,3%. В целом частота спонтанного регресса составила 60% для сложных кист, 42,1% для кист размерами  $\geq 40$  мм, 52,6% для кист, не прилежащих к мочевому пузырю плода, и 56,5% для образований, расположенных в брюшной полости. Оперативное лечение после рождения выполнено 27,1% девочек. Вероятность хирургического вмешательства была выше у детей с кистами размерами до рождения  $\geq 40$  мм по сравнению с детьми с размерами кист  $< 40$  мм (отношение шансов (ОШ) 7,78, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,12–28,53), а также у детей с кистами, расположенными в брюшной полости, по сравнению с детьми, у которых образования находились в малом тазу плода (ОШ 16,25, 95% ДИ 3,84–68,82). Не было выявлено связи ультразвуковых характеристик кист яичников с перекрутом.

**Заключение:** ультразвуковыми прогностическими признаками высокого риска постнатальных хирургических вмешательств при пренатально диагностированных кистах яичников являются их размер  $\geq 40$  мм и локализация преимущественно в брюшной полости; эти факторы должны учитываться при определении места родоразрешения и проведении пренатального консультирования родителей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кисты яичника плода, пренатальная диагностика, ультразвуковые признаки, исходы, прогноз.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Тихоненко И.В. Ультразвуковые признаки пренатально диагностированных кист яичников: что важно для прогноза. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):287–291. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-287-291.

## Ultrasound features of prenatally diagnosed ovarian cysts: what is important for the prognosis

I.V. Tihonenko

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

## ABSTRACT

**Aim:** to assess the outcomes of prenatally diagnosed ovarian cysts and to identify ultrasound features associated with the prognosis of surgical treatment.

**Patients and Methods:** this retrospective study evaluated 59 fetal ovarian cysts diagnosed during ultrasound screening in the prenatal ultrasound center. The following parameters were reviewed: parity, maternal age, time of prenatal diagnosis, ultrasound cystic features and structure, and the outcomes of fetal ovarian cysts.

**Results:** fetal ovarian cysts were detected during pregnancy in women with a median age of 30.6 years (17–42 years), 40.7% of them were primipara. A median gestational age at the date of prenatal cyst diagnosis was 33.5 (21.2–38) weeks of pregnancy. In 25.4% of cases the ovarian cysts had complex echotexture, and in 33.2% of cases a cyst diameter was  $\geq 40$  mm. In 32.2% of cases, the cysts were located at some distance from the bladder; 39% of the cysts were fully or partially visualized in the abdomen. The spontaneous cyst resolution by the time of delivery was reported in 37.3% of cases, including 40% of complex cysts. After birth, 35.6% of ovarian cysts disappeared and 20% of complex cysts demonstrated regression. Also, the regression occurred in 26.3% of cysts  $\geq 40$  mm. Overall, spontaneous resolution was reported for 60% of complex cysts, 42.1% of cysts  $\geq 40$  mm, 52.6% of cysts distinct from the bladder and 56.5% of cysts located in the abdomen. Postnatal surgery was performed in 27.1% of the newborn girls. The likelihood of surgical treatment was higher in the newborns with prenatal cysts  $\geq 40$  mm comparing to cysts  $< 40$  mm (odds ratio (OR), 7.78 (95% confidence interval (CI), 2.12–28.53)) and cysts located in the abdomen comparing to cysts located in the fetal pelvis (OR, 16.25 (95% CI, 3.84–68.82)). No correlation was found between ultrasound features of ovarian cysts and torsion.

**Conclusion:** the ultrasound features of prenatally diagnosed ovarian cysts which are important for predicting a higher risk of postnatal surgical procedures include the cyst diameter ( $\geq 40$  mm) and the location (especially in the abdomen). These factors should be taken into consideration for choosing a maternity hospital and prenatal consulting of parents.

**KEYWORDS:** fetal ovarian cyst, prenatal diagnosis, ultrasound features, outcome, prognosis.

**FOR CITATION:** Tihonenko I.V. Ultrasound features of prenatally diagnosed ovarian cysts: what is important for the prognosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):287–291 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-287-291.

## ВВЕДЕНИЕ

Проведение ультразвукового пренатального скрининга обеспечивает выявление кист яичников у плодов. При этом остаются неопределенными детерминанты эволюции кист яичников у плодов. Учитывая вероятность осложнений этих кист в виде перекрута либо кровоизлияния в кисту, риски оперативных вмешательств и сложность установления прогноза, важно определить прогностические ультразвуковые факторы исходов при пренатально выявленных кистах яичников [1, 2].

Воздействие плацентарных гормонов считается основным фактором формирования у плода кист яичников, которые диагностируются преимущественно в III триместре беременности [3, 4].

**Цель исследования:** проанализировать исходы пренатально диагностированных кист яичников и определить прогностические ультразвуковые признаки в отношении обязательности хирургического вмешательства.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 59 случаев кист яичников у плодов, выявленных при ультразвуковом скрининговом исследовании в Минском межрайонном пренатальном ультразвуковом центре учреждения здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Минска с 2010 по 2019 г. Проанализированы паритет, возраст матери, сроки пренатальной диагностики, ультразвуковые признаки выявленных образований малого таза плода и исходы.

Кисты яичников плода по эхографическим характеристикам, согласно классификации A.R. Nussbaum et al. [5], подразделяются на простые (полностью анэхогенные, с тонкими стенками) и сложные (с эхогенным содержимым, с уровнем жидкости / осадком, с перегородками) кисты. Мы также оценивали локализацию кист в малом тазу либо в брюшной полости и их положение относительно мочевого пузыря. Новорожденным проводились ультразвуковые исследования нами и в РНПЦ детской хирургии (до 2 лет жизни при отсутствии оперативного лечения). Ультразвуковое исследование проводилось на ультразвуковом сканере Voluson E8 трансабдоминальным датчиком с частотой 5–9 МГц. Проанализированы исходы при кистах яичников (перекрут, плановое хирургическое вмешательство при размерах кист, превышающих 40 мм, спонтанное исчезновение) в зависимости от ультразвуковых характеристик.

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS Statistics (2013, IBM SPSS Statistics for Windows, version 13.1, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Проверка количественных параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Распределение изучаемых переменных не соответствовало нормальному, поэтому количественные данные представлены как медиана и 1-й и 3-й квартили (Me [Q1; Q3]). Для обработки категориальных данных использовали непараметрические тесты: построение таблиц сопряжения с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана возраста беременных, у плодов которых были идентифицированы кисты яичников, составляла 30,6 (17–42) года, 24 (40,7%) женщины были первородящими. Сахарный диабет отмечался у 2 (3,4%) пациенток, гиперпролактинемия — также у 2 (3,4%); в 2 (3,4%) случаях беременность осложнилась преэклампсией.

Медиана срока пренатальной диагностики кист составила 33,5 (21,2–38,0) нед. беременности. В 1 (1,7%) случае кисты были двусторонними, в 2 (3,4%) — отмечалось сочетание с кистой яичника у мамы. Следует отметить, что одна из кист была выявлена у одного плода из монохориальной диамниотической двойни. Сочетанные аномалии обнаружены у 3 плодов (у 1 — дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, у 1 — единственная артерия пуповины и еще у 1 — правая дуга аорты). Осложнений беременности, которые можно было бы связать с наличием кист яичников плода или осложнением с их стороны, не отмечалось.

Характеристики и исходы кист представлены в таблице. Мы установили, что 15 (25,4%) кист были сложными по эхоструктуре, 10 (66,7%) из этих кист имели размеры  $\geq 40$  мм; 8 (53,3%) кист располагались преимущественно в брюшной полости плода, еще 8 (53,3%) определялись не рядом с мочевым пузырем.

Размеры 19 (32,2%) кист были  $\geq 40$  мм, при этом 10 (52,6%) из них классифицировались как сложные; 11 (57,9%) из них визуализировались в брюшной полости плода и 10 (52,6%) определялись не в непосредственной близости от мочевого пузыря.

Из 19 (32,2%) кист яичников, которые располагались на некотором расстоянии от мочевого пузыря, 8 (42,1%) категоризировались как сложные, размеры 10 (52,6%) были  $\geq 40$  мм.

Анализ 23 (39%) кист, визуализировавшихся частично или полностью в брюшной полости, показал, что 11 (47,8%) из них имели размеры  $\geq 40$  мм (рис. 1), а 7 (30,4%) имели сложную эхоструктуру (рис. 2).

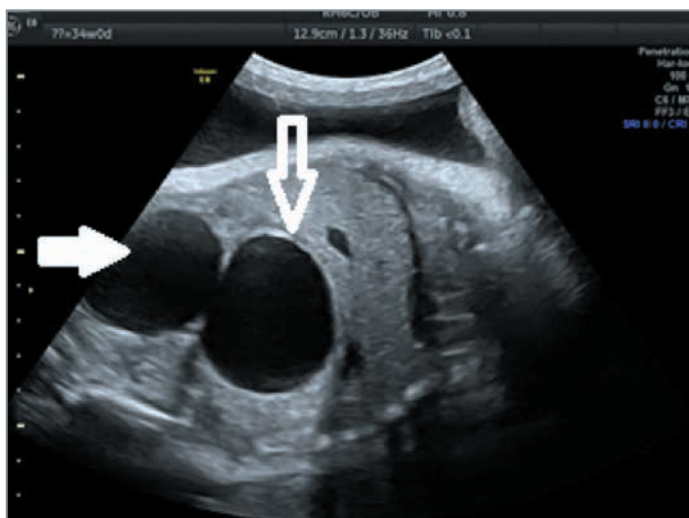
В 22 (37,3%) случаях кисты не определялись у новорожденных. Перекрут кисты яичника у новорожденных возник в 5 (8,5%) случаях. Частота перекрута не различалась существенно для сложных кист, кист размером  $\geq 40$  мм, кист, не расположенных рядом с мочевым пузырем, и кист, локализующихся в брюшной полости.

Мы установили, что 16 (27,1%) девочкам с пренатально диагностированными кистами яичников было проведено хирургическое вмешательство, показаниями были перекрут кисты и размеры кисты  $\geq 40$  мм. Частота оперативного лечения при кистах, размеры которых антенатально были  $\geq 40$  мм, при кистах сложной эхоструктуры, при кистах, визуализирующихся на расстоянии от мочевого пузыря, и при образованиях, располагающихся в брюшной полости, представлена в таблице.

В ходе ретроспективного анализа было выявлено, что 5 новорожденным (31,3% детей, которым было выполнено оперативное вмешательство) была проведена оофорэктомия, 1 (6,3%) — сальпингоофорэктомия, остальным девочкам выполнена цистэктомия. Частота оофоректомии при кистах размерами  $\geq 40$  мм была выше, чем при сложных

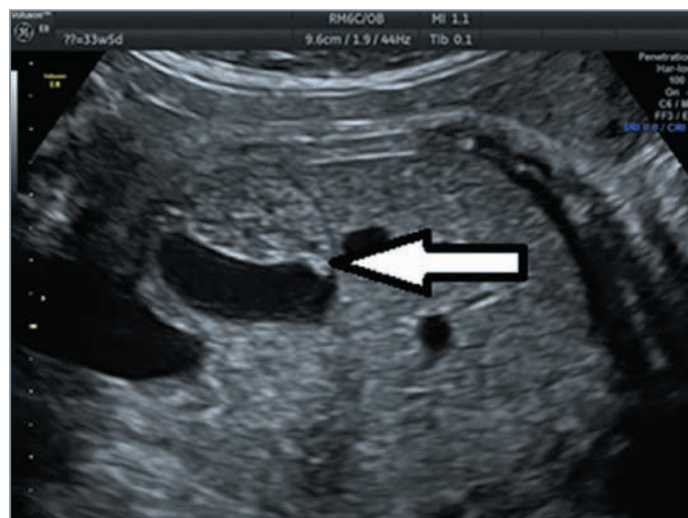
**Таблица.** Исходы кист яичников плодов, n (%)**Table.** Outcomes of fetal ovarian cysts, n (%)

Ультразвуковой признак Ultrasound feature	Регресс кист Cyst regression			Отсутствие регресса No regress	Перекрут кисты Cyst torsion	Хирургические вмешательства Surgical treatment	
	Спонтанное исчезновение во время беременности Spontaneous resolution during pregnancy	Исчезновение к 2 годам жизни Resolution by the age of 2 years	Всего Total			Оофорэктомия Oophorectomy	Аднексэктомия Adnexectomy
Сложные / Complex (n=15)	6 (40)	3 (20)	9 (60%)	6 (40)	2 (13,3)	2 (13,3)	-
Размеры $\geq 40$ мм Diameter $\geq 40$ mm (n=19)	3 (15,8)	5 (26,3)	8 (42,1)	11 (57,9)	3 (15,8)	5 (26,3)	1 (5,3)
Расположение не рядом с мочевым пузырем Distant from the bladder (n=19)	3 (15,8)	7 (36,8)	10 (52,6)	9 (47,4)	2 (10,5)	1 (5,3)	1 (5,3)
Локализация преимущественно в брюшной полости Located predominantly in the abdomen (n=23)	5 (21,7)	8 (34,8)	13 (56,5)	10 (43,5)	3 (13,0)	2 (8,7)	-



**Рис. 1.** Беременность 34 нед. Киста яичника плода (прозрачная стрелка), представляющая собой анэхогенное образование с четкими тонкими ровными контурами, размеры его 44×41×45 мм, верхний полюс достигает нижнего края печени (киста практически лоцируется в брюшной полости). Белая стрелка указывает на мочевой пузырь

**Fig. 1.** A 34-week pregnancy. Fetal ovarian cyst (transparent arrow), with ultrasound image showing a lesion with complex echotexture and clear thin contours, size of 44×41×45; the upper pole reaches the lower liver edge (the cyst is mostly located in the abdomen). The bladder is shown by white arrow



**Рис. 2.** Беременность 33 нед. 5 дней. Выше мочевого пузыря определяется анэхогенная структура с четким ровным контуром, прилежащая к нижнему краю печени и имеющая эхогенный компонент (стрелка), — киста яичника сложной структуры

**Fig. 2.** A 33-week and 5-day pregnancy. A lesion with complex echotexture and clear even contours is located above the bladder, bordering on the lower liver edge, and having an echogenic component (arrow) – complex ovarian cyst

кистах, при кистах, определяемых в брюшной полости, и при кистах, визуализируемых не вблизи мочевого пузыря.

Спонтанное исчезновение кист после рождения (от 1 до 24 мес.) произошло у 21 (35,6%) ребенка. Частота регресса различных видов кист приведена в таблице.

В целом 43 (72,9%) пренатально диагностированные кисты яичника спонтанно исчезли во время беременно-

сти или после рождения. Частота спонтанного регресса составила 60% для сложных кист, 42,1% для кист размерами  $\geq 40$  мм, 52,6% для кист, не прилежащих к мочевому пузырю плода, и 56,5% для образований, расположенных в брюшной полости.

Вероятность спонтанного исчезновения кист простой эхоструктуры не была ниже, чем у кист сложной структуры.



У кист, не находящихся в непосредственной близости к мочевому пузырю, вероятность регресса ко времени рождения была значительно ниже, чем у кист, прилежащих к нему (ОШ 0,23, 95% ДИ 0,06–0,91).

Вероятность хирургического вмешательства при наличии кист сложной и простой структуры практически не различалась, но была выше у детей с размерами кист до рождения  $\geq 40$  мм, чем у детей с кистами  $< 40$  мм (ОШ 7,78, 95% ДИ 2,12–28,53), и с кистами, расположенными в брюшной полости, по сравнению с образованиями, находящимися в малом тазу плода (ОШ 16,25, 95% ДИ 3,84–68,82).

При этом не прослеживалась связь ни одного из ультразвуковых признаков кист с вероятностью перекрута.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология формирования кист яичников у плода остается не до конца изученной. В ряде исследований сообщалось, что фактором воздействия может быть повышенный уровень хорионического гонадотропина у матери при сахарном диабете, гипотиреозе или преэклампсии [6, 7]. Нами не обнаружено связи кист яичников плода с диабетом либо преэклампсией.

Чаще всего кисты яичников у плодов диагностируются в III триместре беременности [8–10]. В нашем исследовании наиболее ранним сроком диагностики была 21-я неделя беременности.

В литературе описаны случаи диагностики билатеральных кист яичников у плода, а также сочетания кист яичников у плода и у мамы [1, 11]. Мы наблюдали кисту яичника у одного плода из монохориальной диамниотической двойни, такое явление описано в единственной найденной нами публикации; необычно оно из-за генетического подобия детей и одинакового внутриутробного воздействия материнских гормонов на монохориальную двойню [12]. При ультразвуковом мониторинге диагностированная нами киста исчезла к 1 году после рождения.

В литературе описаны лишь единичные случаи сочетания аномалий развития плода с кистами яичников, в нашей же когорте пациентов было 3 наблюдения с аномалиями органов вне половой системы [11].

Доля простых кист среди кист яичников у плода составляет, по данным разных авторов, от 20% до 68,4% [9, 11, 13, 14]. В нашем исследовании простые кисты были представлены в большинстве случаев, их доля достигала 74,6%, практически не отличаясь от частоты, полученной нами ранее (71,4%) [15]. Размеры большинства из этих кист были  $\geq 40$  мм, данные же некоторых авторов демонстрируют меньшие размеры простых кист, до 40 мм [9]. Место визуализации этих кист частично можно объяснить их размерами — более половины из кист размерами  $\geq 40$  мм располагались в брюшной полости и не прилегали к мочевому пузырю.

Тактика как пренатального, так и постнатального ведения кист яичников плода до сих пор дискутируется. Обсуждаются преимущества антенатальной аспирации содержимого кисты по сравнению с консервативным ведением даже простых кист [9, 16]. Появление в кисте сложной экоструктуры считается признаком перекрута, риск которого повышается при больших размерах кисты [4, 8]. Основными критериями, определяющими прогноз при кистах яичников, считаются их размеры и экоструктура [13]. S. Manjiri et al. [17] описали исчезновение у новорожденных простых кист, размер которых не превышал 50 мм.

Сообщаемая частота спонтанного исчезновения кист яичников варьирует от 25% до 67,9%, и происходит это как во время внутриутробного развития, так и постнатально [14, 18]. Считается, что частота спонтанного регресса простых кист превышает этот показатель при кистах сложной экоструктуры [10, 18]. Метаанализ 34 опубликованных исследований пренатально выявленных кист яичников, проведенный F. Bascietto et al. [8], продемонстрировал исчезновение примерно половины всех кист антенатально или вскоре после рождения. При этом вероятность исчезновения сложных кист (ОШ 0,15, 95% ДИ 0,10–0,23) и кист размерами  $\geq 40$  мм (ОШ 0,03, 95% ДИ 0,01–0,06) была ниже по сравнению с кистами простой структуры или теми образованиями, чьи размеры не достигали 40 мм. Интересным является сообщение о спонтанном антенатальном преимущественном регрессе кист левого яичника, причем независимо от экоструктуры, мы же такой связи не обнаружили [14].

В наших исследованиях вероятность спонтанного исчезновения сложных кист и кист простой структуры значимо не различалась, но кисты, визуализировавшиеся не возле мочевого пузыря, имели более низкую вероятность регресса по сравнению с теми кистами, которые прилежали к мочевому пузырю.

После рождения ребенка асимптомные кисты яичников любой структуры некоторые авторы рекомендуют вести консервативно, однако другие рекомендуют оперативное вмешательство в случае сложной структуры кист, независимо от их размеров, с целью избежать потери яичника и потенциального бесплодия [14, 19, 20]. Наиболее часто встречающимся серьезным осложнением как пренатально, так и после рождения ребенка является перекрут кисты яичника [21].

Частота перекрута достигает 21,8% при значениях для кист простой и сложной структуры 6,0% и 44,9% соответственно. F. Bascietto et al. [8] показали, что риск перекрута значительно выше при размерах кисты  $\geq 40$  мм в сравнении с размерами  $< 40$  мм, независимо от ультразвуковых их характеристик (ОШ 30,8, 95% ДИ 8,6–110,0). Вероятность перекрута сложных кист выше по сравнению с простыми (ОШ 59,1, 95% ДИ 24,7–141,0). Однако ультразвуковые признаки перекрута нельзя назвать строго специфичными.

Признаки перекрута кисты яичника являются показанием к хирургическому вмешательству у детей, что некоторыми авторами рекомендуется также при кистах сложной структуры вследствие высокого риска перекрута [11, 14, 20, 22]. В целом частота оперативных вмешательств у новорожденных с пренатально диагностированными кистами яичников, подтвержденными после рождения, варьирует от 39,5% до 74,1%. Дети с кистами размерами  $\geq 40$  мм имеют более высокую вероятность хирургического лечения по сравнению с пациентками с кистами размерами до 40 мм и с простыми кистами [8, 9, 18].

В нашем исследовании частота хирургических вмешательств была наиболее высокой у детей с кистами размерами  $\geq 40$  мм и при наличии кист, не прилежащих к мочевому пузырю и/или располагавшихся в брюшной полости. Вероятность хирургического вмешательства выше у новорожденных, у которых пренатально размеры кист достигали  $\geq 40$  мм, по сравнению с теми, у кого кисты были меньших размеров; вероятность хирургического вмешательства выше также у детей с кистами, определявшимися частично или полностью в брюшной полости плода, по сравнению с детьми, у которых образования ограничивались ма-

лым тазом плода. Связи же ультразвуковых характеристик кист яичников с перекрутом нами не обнаружено, что согласуется с данными публикаций некоторых авторов [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 72,9% пренатально диагностированных кист яичника спонтанно исчезли во время беременности или после рождения. Частота спонтанного регресса составила 60% для сложных кист, 42,1% для кист размерами  $\geq 40$  мм, 52,6% для кист, не прилежащих к мочевому пузырю плода, и 56,5% для образований, расположенных в брюшной полости.

Вероятность спонтанного исчезновения кист сложной экоструктуры не отличается значительно от таковой при простой структуре кист, однако кисты, визуализируемые не рядом с мочевым пузырем, имеют более низкую вероятность регресса по сравнению с теми кистами, которые прилегают к мочевому пузырю.

Ультразвуковыми прогностическими признаками высокого риска постнатальных хирургических вмешательств при пренатально диагностированных кистах яичников являются их размер  $\geq 40$  мм и локализация преимущественно в брюшной полости; эти факторы должны учитываться при определении места родоразрешения и проведении пренатального консультирования родителей.

## Литература / References

- Kwak D.W., Sohn Y.S., Kim S.K. et al. Clinical experiences of fetal ovarian cyst: diagnosis and consequence. *J Korean Med Sci.* 2006;21(4):690–694. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.4.690.
- Иваницкая О.Н., Одегова Н.О., Андреева Е.Н. Кисты яичников у плодов. Особенности пренатальной диагностики и постнатальный исход. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(1):73–80. DOI: 10.17116/rosakush20202001173.
- Ivanitskaya O.N., Odegova N.O., Andreeva E.N. Ovarian cysts in fetuses — features of prenatal diagnosis and postnatal outcome. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2020;20(1):73–80 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20202001173.
- Fetal Abdominal Cysts. *American Pediatric Surgical Association. Prenatal Counseling. Series Congenital.* 2018:8.
- Trinh T.W., Kennedy A.M. Fetal ovarian cysts: review of imaging spectrum, differential diagnosis, management, and outcome. *Radiographics.* 2015;35(2):621–635. DOI: 10.1148/rg.352140073.
- Nussbaum A.R., Sanders R.C., Hartman D.S. et al. Neonatal ovarian cysts: sonographic-pathologic correlation. *Radiology.* 1988;168(3):817–821. DOI: 10.1148/radiology.168.3.3043551.
- Nguyen K.T., Reid R.L., Sauerbrei E. Antenatal sonographic detection of a fetal theca lutein cyst: a clue to maternal diabetes mellitus. *J Ultrasound Med.* 1986;5(11):665–667. DOI: 10.7863/jum.1986.5.11.665.
- Jafri S.Z., Bree R.L., Silver T.M., Ouimette M. Fetal ovarian cysts: sonographic detection and association with hypothyroidism. *Radiology.* 1984;150(3):809–812. DOI: 10.1148/radiology.150.3.6695083.
- Bascietto F., Liberati M., Marrone L. et al. Outcome of fetal ovarian cysts diagnosed on prenatal ultrasound examination: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(1):20–31. DOI: 10.1002/uog.16002.
- Hara T., Mimura K., Endo M. et al. Diagnosis, Management, and Therapy of Fetal Ovarian Cysts Detected by Prenatal Ultrasonography: A Report of 36 Cases and Literature Review. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(12):2224. DOI: 10.3390/diagnostics11122224.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Cheng Y. Ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;225(5):B23–B25. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.042.
- Perez R., Pomares A., Bravo C. et al. Congenital Ovarian Cyst: Diagnosis and Perinatal Management. *J Gynecol Neonatal Biol.* 2015;1(1):1–5.
- Thanawala N., Akuma A.O. Symptomatic congenital ovarian cyst in a monochorionic twin. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:Fa24.
- Tyraskis A., Bakalis S., Scala C. et al. A retrospective multicenter study of the natural history of fetal ovarian cysts. *J Pediatr Surg.* 2018;53(10):2019–2022. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.049.
- Rotar I.C., Tudorache S., Staicu A. et al. Fetal Ovarian Cysts: Prenatal Diagnosis Using Ultrasound and MRI, Management and Postnatal Outcome—Our Centers Experience. *Diagnostics (Basel).* 2021;12(1):89. DOI: 10.3390/diagnostics12010089.
- Тихоненко И.В., Бучель Ю.Ю. Опыт ультразвуковой и МРТ-диагностики 49 случаев кист яичников плода. *Пренатальная диагностика.* 2019;4:346–350. [Tikhonenko I.V., Buchel' Yu.Yu. Experience of ultrasound and MRI-diagnostics in 49 fetal ovarian cysts. *Prenatal diagnosis.* 2019;4:346–350 (in Russ.).]
- Diguisto C., Winer N., Benoist G. et al. In-utero aspiration vs expectant management of anechoic fetal ovarian cysts: open randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):159–164. DOI: 10.1002/uog.18973.
- Manjiri S., Padmalatha S.K., Shetty J. Management of Complex Ovarian Cysts in Newborns — Our Experience. *J Neonatal Surg.* 2017;6(1):3. DOI: 10.21699/jns.v6i1.448.
- Husen M., Schut P.C., Neven A.C.H. et al. Differences in Origin and Outcome of Intra-Abdominal Cysts in Male and Female Fetuses. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(3):166–174. DOI: 10.1159/000495506.
- Nakamura M., Ishii K., Murata M. et al. Postnatal outcome in cases of prenatally diagnosed fetal ovarian cysts under conservative prenatal management. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(2):129–134. DOI: 10.1159/000365146.
- Yilanlioglu N.C., Semiz A., Akpak Y.K. et al. Fetal Ovarian Cyst Torsion: Antenatal Evaluation and Management. *Bezmialem Science.* 2016;2:80–82. DOI: 10.14235/bs.2016.764.
- Caprio M.G., Di Serafino M., De Feo A. et al. Ultrasonographic and multimodal imaging of pediatric genital female diseases. *J Ultrasound.* 2019;22(3):273–289. DOI: 10.1007/s40477-019-00358-5.
- Коровин С.А., Дзядчик А.В., Галкина Я.А., Соколов Ю.Ю. Лапароскопические вмешательства у девочек с перекрутами придатков матки. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2016;6(2):73–79. [Korovin S.A., Dzyadchik A.V., Galkina Ya. A., Sokolov Yu.Yu. Laparoscopic treatment in girls with adnexal torsion. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2016;6(2):73–79 (in Russ.).]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Тихоненко Ирина Владимировна** — к.м.н., доцент, декан факультета общественного здоровья и здравоохранения БелМАПО; 220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Петруся Бровки, д. 3, к. 3; ORCID iD 0000-0001-7948-3508.

**Контактная информация:** Тихоненко Ирина Владимировна, e-mail: tihonenko2019@rambler.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 05.10.2022.**

**Поступила после рецензирования 28.10.2022.**

**Принята в печать 23.11.2022.**

## ABOUT THE AUTHOR:

**Irina V. Tihonenko** — C. Sc. (Med.), associate professor, Dean of the Faculty of Public Health and Healthcare, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; 3/3, Petrusya Brovki str. Minsk, 220072, Republic of Belarus; ORCID iD 0000-0001-7948-3508.

**Contact information:** Irina V. Tihonenko, e-mail: tihonenko2019@rambler.ru.

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

**There is no conflict of interests.**

**Received 05.10.2022.**

**Revised 28.10.2022.**

**Accepted 23.11.2022.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-292-296

## Экофуцин® как профилактика развития кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища на фоне применения системной антибактериальной терапии

В.Н. Кузьмин

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность препарата Экофуцин® у пациенток, которым выполнялись плановые хирургические гинекологические вмешательства, на фоне применения системной антибактериальной терапии (АБТ).

**Материал и методы:** проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах с участием пациенток, поступивших для планового оперативного лечения без признаков кандидозно-бактериального дисбиоза. Пациентки 1-й группы (n=39) получали системную АБТ и применяли препарат Экофуцин® интравагинально 1 р/сут на ночь в течение 12 дней, начиная за 6 дней до плановой операции и начала АБТ, во 2-й группе (n=40) — только системную АБТ. Оценка эффективности проводили на следующий день после завершения АБТ и применения исследуемого препарата (т. е. на 13-й день от начала приема Экофуцина) и через 30±2 дня после начала применения исследуемого препарата. Использовали клинический, микробиологический и молекулярно-генетический методы исследования.

**Результаты исследования:** через 13 и 30±2 дня 18% и 21% женщин 2-й группы отмечали жалобы, характерные для кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища, тогда как в 1-й группе ни у одной из пациенток указанных симптомов выявлено не было (F=0,107, p=0,007). В 1-й группе у 100% пациенток во всех контрольных точках определялись и лактобациллы, и бифидобактерии. Во 2-й группе в дни 13 и 30±2 лактобациллы обнаруживали у 93,8% и 97% пациенток соответственно (F=0,035, p=0,2; F=0,017, p=0,458), бифидобактерии — у 84,4% и 81,1% пациенток соответственно (F=0,092, p=0,016; F=0,107, p=0,007 соответственно). Исходно группы были однородны по результатам культурального исследования отделяемого из влагалища. *Candida spp.* в 1-й группе не определялась ни в одной из контрольных точек, во 2-й группе — определялась у 22,5%, начиная с 13-го дня (F=0,125, p=0,002). Нежелательных явлений зарегистрировано не было.

**Заключение:** применение лекарственного препарата Экофуцин®, суппозитории вагинальные, содержащие 100 мг натамицина и вспомогательное вещество лактулозу, на фоне АБТ оказывает профилактический эффект в отношении развития кандидозно-бактериального дисбиоза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** влагалище, микробиоценоз, антибактериальная терапия, лактобактерии, бифидобактерии, кандидоз, натамицин, лактулоза.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кузьмин В.Н. Экофуцин® как профилактика развития кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища на фоне применения системной антибактериальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):292–296. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-292-296.

## Ecofucin® for the prevention of vaginal microbiota dysbiosis — bacterial vaginosis and candidiasis amid the use of systemic antimicrobial therapy

V.N. Kuzmin

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

### ABSTRACT

**Aim:** to assess the efficacy and safety of Ecofucin® in patients after performing planned gynecologic surgery procedures based on the changes in vaginal microbiota over time amid the use of systemic antimicrobial therapy (AMT).

**Patients and Methods:** this prospective open randomized comparative parallel-group clinical study involved patients without signs of vaginal microbiota dysbiosis — bacterial vaginosis or candidiasis, who were hospitalized for planned surgery procedures. The group 1 patients (n=39) received systemic AMT and Ecofucin® for intravaginal application once a day at the bedtime for 12 days, starting 6 days before the planned surgery and AMT initiation, while the group 2 patients (n=40) received only systemic AMT. The efficacy was assessed a day after the completion of AMT and the use of the tested medication (i.e. on day 13 after the initiation of Ecofucin application) and 30±2 days after the initiation of using the tested drug. Clinical, microbiological and molecular genetic methods were used for the assessment.

**Results:** symptoms common for vaginal microbiota dysbiosis — bacterial vaginosis and candidiasis were reported by 18% and 21% of the group 2 patients at days 13 and 30±2 after the initiation of AMT, while such symptoms were not recorded in any of the group 1 patients (F=0,107, p=0,007). In 100% of the group 1 patients both lactobacilli and bifidobacteria were detected at all endpoints. In group 2, lactobacilli were found at days 13 and 30±2 in 93.8% and 97% of patients, respectively (F=0.035, p=0.2; F=0.017, p=0.458), bifidobacteria — in 84.4% and 81.1% of patients, respectively (F=0.092, p=0.016; F=0.107, p=0,007, respectively). At the baseline, the groups had similar results of the vaginal discharge culture tests. In the group 1 patients, *Candida spp.* were not identified at any of the endpoints, in group 2 — *Candida spp.* were found in 22.5% of patients, starting from day 13 (F=0,125, p=0,002). No adverse events were reported.



**Conclusion:** the administration of Ecofucin® vaginal suppositories containing natamycin 100 mg and excipient lactulose is effective for preventing microbiota dysbiosis — bacterial vaginosis and candidiasis in patients receiving antimicrobial therapy.

**KEYWORDS:** vagina, microbiocenosis, antimicrobial therapy, lactobacilli, bifidobacteria, candidiasis, natamycin, lactulose.

**FOR CITATION:** Kuzmin V.N. Ecofucin® for the prevention of vaginal microbiota dysbiosis — bacterial vaginosis and candidiasis amid the use of systemic antimicrobial therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):292–296 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-292-296.

## ВВЕДЕНИЕ

Биоценоз влагалища представляет собой микроэкоцистему, особенности которой определяются как вагинальной микрофлорой, так и анатомическим строением, гистологической структурой слизистой оболочки, биологическими свойствами влагалищной жидкости [1]. Нормальная микрофлора влагалища включает облигатные, факультативные и транзитные микроорганизмы; облигатные микроорганизмы препятствуют развитию патогенных микроорганизмов. В облигатной микрофлоре влагалища преобладают *Lactobacillus*, включая *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii*. Менструация, беременность, половая жизнь, сахарный диабет, применение ряда лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, и спринцевание влагалища могут нарушать микрофлору влагалища [1–4].

Известно, что антибиотики широкого спектра действия подавляют не только патогенные бактерии, но и *Lactobacillus* микрофлоры влагалища, при этом возникают благоприятные условия для активного размножения *Candida* [5]. Частота возникновения вульвовагинального кандидоза после применения антибиотиков варьирует от 28% до 33% [4]. В исследовании J. Yano et al. [6] из 284 опрошенных женщин у 78% в анамнезе были эпизоды вульвовагинального кандидоза, у 34% женщин вульвовагинальный кандидоз имел рецидивирующий характер, при этом среди факторов риска вульвовагинального кандидоза на первом месте было применение антибиотиков (37,8%), а половой акт и гормональные изменения (беременность, прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия) находились на втором и третьем местах (21,6% и 13,7% соответственно).

Таким образом, представляется перспективным проведение профилактики возникновения нарушений микрофлоры влагалища при назначении системной антибактериальной терапии (АБТ).

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность препарата Экофуцин® у пациенток, которым выполнялись плановые хирургические гинекологические вмешательства, на основании динамики состояния биоценоза влагалища по результатам клинических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований на фоне применения системной АБТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации ВМА. Исследование было одобрено независимым этическим комитетом, пациентки подписывали информированное согласие.

**Критерии включения:** письменное информированное согласие на участие в исследовании; возраст женщин от 18 лет до 45 лет включительно; проведение плановых хирургических вмешательств (например, миомэктомии),

при которых показана системная АБТ в течение не менее 6 дней; использование барьерных методов контрацепции партнером пациентки после проведения лечения для исключения реинфицирования в ходе исследования; способность к регулярному применению исследуемого препарата и препаратов АБТ и способность к следованию процедурам протокола; отсутствие клинических симптомов кандидозно-бактериального дисбиоза на скрининге.

**Критерии невключения:** беременность; непереносимость натамицина, лактулозы или любого из компонентов исследуемых препаратов; хронические воспалительные, атрофические либо онкологические заболевания женских половых органов; прием системной противогрибковой или антибактериальной терапии, включая натамицин, в течение 60 дней до включения в исследование; оперативные вмешательства на наружных либо внутренних половых органах, в результате которых невозможно применять исследуемый препарат; роды (естественные или оперативные) в течение 12 мес. до включения в исследование; аборт (спонтанный либо искусственный) в течение 6 мес. до включения в исследование; сахарный диабет; подтвержденный врожденный или приобретенный иммунодефицит; наличие любого онкологического заболевания в течение 3 лет до включения в исследование, за исключением полностью излеченного *cancer in situ*; наличие острой и/или хронической сопутствующей патологии, которая могла существенно повлиять на безопасность участия пациентки в исследовании; прием пробиотиков или пребиотиков на скрининге; участие в другом клиническом исследовании в течение последних 30 дней до скрининга.

По итогам скрининга и при подтверждении критериев включения и отсутствии критериев невключения 79 пациенток рандомизировали методом простых чисел в 2 группы. В 1-й группе (n=39) пациентки получали системную АБТ и применяли препарат Экофуцин®, во 2-й группе (n=40) — только системную АБТ.

Вагинальные суппозитории Экофуцин®, содержащие натамицин 100 мг и вспомогательное вещество лактулозу, вводили интравагинально 1 р/сут на ночь в течение 12 дней, начиная за 6 дней до плановой операции и начала АБТ. АБТ включала цефотаксим по 1 г в/м 3 р/сут в течение 6 дней и метронидазол по 500 мг в/в 3 р/сут в течение 3 дней.

Контроль излечения и дополнительные исследования проводили на следующий день после завершения АБТ и применения исследуемого препарата Экофуцин® (т. е. на 13-й день от начала применения исследуемого препарата) и через 30±2 дня от начала применения исследуемого препарата — для контроля возникновения рецидива.

Для оценки эффективности проводили сбор жалоб, физикальный и гинекологический осмотр (оценка общих и местных симптомов), а также микробиологический анализ отделяемого из влагалища. Состав биоценоза влагалища оценивали двумя методами: культуральным (посев) (содержание *Candida*, бифидобактерий и лактобацилл) и молекулярно-генетическим (проведение теста Фемофлор-13: *Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis* +



*Prevotella bivia* + *Porhyromonas spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, общая бактериальная масса).

Основным параметром эффективности являлась частота возникновения клинических признаков дисбиоза влагалища через  $30 \pm 2$  дня после начала применения исследуемого препарата; дополнительными параметрами эффективности являлись частота возникновения клинических признаков дисбиоза влагалища на 13-й день после применения исследуемого препарата, т. е. по завершении АБТ, изменение содержания лакто- и бифидобактерий в вагинальном содержимом и степень чистоты влагалища на 13-й и  $30 \pm 2$  дня после начала терапии исследуемым препаратом.

Безопасность исследуемой терапии оценивали путем выявления и регистрации всех возможных нежелательных явлений (НЯ), развившихся у пациенток. Оценка безопасности включала в себя определение частоты развития любых НЯ, частоты развития НЯ на фоне местной терапии, частоты развития НЯ, потребовавших отмены и/или замены схемы лечения, частоты случаев неэффективности, потребовавших замены комбинированной схемы лечения.

Все данные, полученные в группах до начала применения исследуемого препарата (демографические, лабораторные данные, данные инструментальных и физикальных методов исследования, показатели жизнедеятельности и т. п.), сравнивались с целью определения сопоставимости групп для анализа.

Количественные переменные проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для сравнения количественных данных использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна — Уитни, T-критерий Вилкоксона для независимых выборок, критерий Фридмана для зависимых выборок). Сравнение частот показателей в группах лечения проводили с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 79 пациенток в возрасте от 22 до 43 лет (Me 35 [30, 37] лет). Во 2-й группе у 6 пациенток результаты ПЦР-теста Фемофлор-13 до начала лечения указывали на наличие дисбиотических нарушений среды влагалища при отсутствии клинических симптомов. У одной пациентки контрольные показатели качества забора материала для теста Фемофлор-13 показали непригодность биологических образцов для исследования. Таким образом, из анализа эффективности были исключены 7 пациенток 2-й группы. Эффективность терапии оценивали для 72 пациенток, безопасность — для 79 пациенток.

Сразу после завершения АБТ (день 13) и спустя 30 дней после ее начала (день  $30 \pm 2$ ) соответственно у 6 и 7 женщин из 2-й группы отмечались жалобы, характерные для кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища (рис. 1). В 1-й группе ни у одной из пациенток указанных симптомов отмечено не было, т. е. симптомы статистически значимо чаще встречались у пациенток из 2-й группы ( $F=0,107$ ,  $p=0,007$ ).

Исходно группы были однородны по результатам культурального исследования отделяемого из влагалища. В то же время у пациенток 2-й группы *Candida spp.* выявлялась в 22,5% случаев в дни 13 и  $30 \pm 2$  (в обоих случаях  $F=0,125$ ;  $p=0,002$  по сравнению с показателем в 1-й груп-

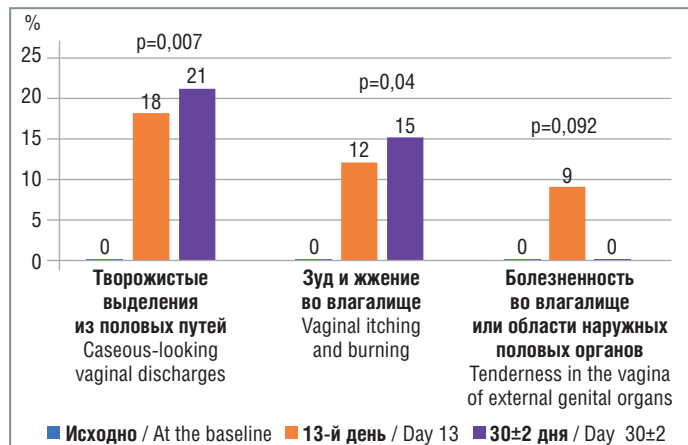


Рис. 1. Частота клинических симптомов кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища у пациенток 2-й группы на 13-й и  $30 \pm 2$  дня

Fig. 1. Prevalence of clinical symptoms of the vaginal microbiota dysbiosis - bacterial vaginosis and candidiasis in the group 2 patients at days 13 and  $30 \pm 2$

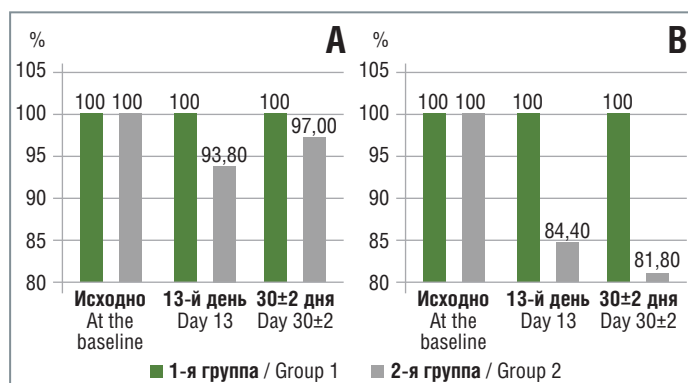


Рис. 2. Динамика содержания лактобацилл (А) и бифидобактерий (В) во влагалищном отделяемом у пациенток из 1-й и 2-й групп по результатам культурального исследования

Fig. 2. Changes in the amount of lactobacilli (A) and bifidobacterii (B) in the vaginal discharges over time in patients from groups 1 and 2 based on the culture test result

пе, в которой *Candida spp.* не определялась ни в одной из контрольных точек).

Динамика содержания лактобацилл во влагалищном отделяемом у пациенток из обеих групп представлена на рисунке 2. В 1-й группе у 100% пациенток во всех контрольных точках определялись и лактобациллы, и бифидобактерии. Во 2-й группе в дни 13 и  $30 \pm 2$  лактобациллы обнаруживали у 30 (93,8%) из 32 и 32 (97%) из 33 пациенток соответственно ( $F=0,035$ ,  $p=0,2$ ;  $F=0,017$ ,  $p=0,458$ ). Бифидобактерии обнаруживали у 27 (84,4%) из 32 и 27 (81,1%) из 33 пациенток из 2-й группы ( $F=0,092$ ,  $p=0,016$ ;  $F=0,107$ ,  $p=0,007$  соответственно); данные посева на 13-й день для 1 пациентки из 2-й группы отсутствовали.

По данным молекулярно-генетического исследования с применением теста Фемофлор-13 у женщин 1-й группы сохранялось высокое содержание лактобацилл в отделяемом влагалища, сопоставимое с исходным. У пациенток 2-й группы выявили статистически значимое влияние АБТ на содержание лактобацилл в отделяемом влагалища ( $p=0,014$ ). Применение молекулярно-генетического метода исследования показало сходные с культуральным ме-

тодом результаты по содержанию дрожжеподобных грибов рода *Candida* в отделяемом влагалища. В 1-й группе ни у одной пациентки в течение всего периода наблюдения не определялась ДНК *Candida spp.* во всех временных точках исследования. Во 2-й группе, начиная с 13-го дня, у 22,5% пациенток обнаруживалась *Candida spp.* ( $p=0,002$  по сравнению с показателями в 1-й группе на обоих сроках). У женщин 1-й группы содержание облигатно-анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* + *Porphyromonas spp.*) имело тенденцию к уменьшению в процессе исследования, во 2-й группе — к увеличению.

Ни у кого из пациенток НЯ не зарегистрировано. Развитие кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища не расценивалось как НЯ, так как являлось параметром эффективности. Ни в одном случае не потребовалось смены лечения, не возникало острых заболеваний или состояний, которые потребовали бы исключения пациентки из исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, нами показана эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Экофуцин® в виде вагинальных суппозиториях, содержащих натамицин и лактулозу. Натамицин — полиеновый амфотерный макролидный антибиотик с противогрибковыми свойствами. Важно, что резистентность к натамицину в клинической практике не встречается [7]. Он оказывает противогрибковое действие, связываясь со стеролами в мембране грибковой клетки, что ведет к увеличению проницаемости клеточной мембраны, нарушению ее целостности и функции и в итоге к гибели микроорганизма. Натамицин активен в отношении различных грибов, включая *Candida*, *Aspergillus*, *Cephalosporium*, *Fusarium* и *Penicillium*. Хотя активность против грибов зависит от дозы, натамицин обладает преимущественно фунгицидным действием. Натамицин *in vitro* не эффективен против грамположительных или грамотрицательных бактерий. Натамицин практически не всасывается через интактные слизистые оболочки [8] и в форме суппозиториях вагинальных широко применяется в гинекологии для лечения кандидозного вагинита/вульвовагинита [9].

Лактулоза — синтетический дисахарид, синтезированный из фруктозы и галактозы, применяется в клинической практике с 1957 г. Лактулоза используется для лечения запоров и заболеваний печени (печеночная энцефалопатия) [10, 11]. S.L. Collins et al. [12] продемонстрировали, что лактулоза избирательно стимулирует рост *Lactobacillus*, но не патогенных микроорганизмов, что способствует созданию здоровой кислой среды во влагалище.

В ряде исследований показана высокая эффективность суппозиториях вагинальных, содержащих комбинацию натамицина и лактулозы, по сравнению с суппозиториями, содержащими только натамицин. Так, в исследовании с участием беременных женщин (срок беременности от 18 до 31 нед.) достигнуты более надежная эрадикация грибов рода *Candida* и более быстрое купирование клинических проявлений кандидозного вагинита/вульвовагинита на фоне применения суппозиториях вагинальных, содержащих натамицин и лактулозу (Экофуцин®), по сравнению с показателями на фоне применения суппозиториях вагинальных, содержащих только натамицин. По окончании терапии у пациенток из группы натамицина и лактулозы содержание лактобактерий в отделяемом из цервикального канала увеличилось в среднем в 50 раз (до 100 раз максимально) по сравнению

с исходным, в то время как у пациенток из группы натамицина на фоне лечения данный показатель увеличился в 2,5 раза ( $p<0,001$ ) [13]. Схожие результаты получили и П.Н. Кротин и соавт. [14], которые показали, что комбинация натамицина и лактулозы в составе препарата Экофуцин® способствовала более быстрому достижению клинической ремиссии и полной элиминации возбудителя кандидозного вагинита/вульвовагинита, интенсивному росту лактобактерий, являющихся основными конкурентами дрожжеподобных грибов во влагалищном микробиоценозе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании динамики состояния микробиоценоза влагалища по результатам клинических, микробиологических и молекулярно-генетических исследований отделяемого влагалища установлено, что применение лекарственного препарата Экофуцин®, суппозиториях вагинальные, содержащие 100 мг натамицина и вспомогательное вещество лактулозу, в периоперационном периоде на фоне АБТ оказывает профилактический эффект в отношении развития кандидозно-бактериального дисбиоза, подтвержденный данными лабораторных исследований. В исследовании показана безопасность и хорошая переносимость препарата. ▲

## Литература

1. Меджидова М.К., Зайдиева З.С., Вересова А.А. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние. Медицинский совет. 2013;(3–2):118–125. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-2-118-125.
2. Chen X., Lu Y., Chen T., Li R. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:631972. DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972.
3. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Microbial Cell Factories. 2020;19(1):203. DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4.
4. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. Lancet. 2007;369(9577):1961–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
5. Кузьмин В.Н. Кандидозный вульвовагинит. Системный или локальный подход к адекватной терапии. Медицинский совет. 2011;(11–12):24–27.
6. Yano J., Sobel J.D., Nyirjesy P. et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. BMC Womens Health. 2019;19(1):48. DOI: 10.1186/s12905-019-0748-8.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Экофуцин® (Электронный ресурс). URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ed457e91-d13c-4093-b7ee-22f54218b811](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ed457e91-d13c-4093-b7ee-22f54218b811) (дата обращения: 15.08.2022).
8. PubChem. Natamycin (Electronic resource.) URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284447> (access date: 15.09.2022).
9. Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натамицин — противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. Вестник дерматологии и венерологии. 2015;3:161–184.
10. PubChem. Lactulose (Electronic resource.) URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11333> (accessed: 15.09.2022).
11. Ruskowski J., Witkowski J.M. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. Anaerobe. 2019;59:100–106. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.06.002.
12. Collins S.L., McMillan A., Seney S. et al. Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a lactobacillus-dominated vaginal microbiota. Appl Environ Microbiol. 2018;84(5):e02200–e02217. DOI: 10.1128/AEM.02200-17.
13. Кузьмин В.Н., Богданова М.Н. Экофуцин® — первый препарат для эрадикации грибов рода *Candida* с эффектом стимуляции роста лактобацилл у беременных женщин. РМЖ. 2020;28(6):28–33.
14. Кротин П.Н., Кириленко О.В. Комбинация противогрибкового препарата и пребиотика в терапии острого кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(2):120–125. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-120-125.

## References

1. Medzhidova M.K., Zaydiyeva Z.S., Veresova A.A. Vaginal microbiocenosis and factors affecting its status. Meditsinskiy sovet. 2013;(3–2):118–125 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-2-118-125.



- Chen X., Lu Y., Chen T., Li R. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:631972. DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972.
- Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microbial Cell Factories.* 2020;19(1):203. DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4.
- Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
- Kuzmin V.N. Candida vulvovaginitis. Systemic or local approach to adequate therapy. *Meditsinskiy sovet.* 2011;(11–12):24–27 (in Russ.).
- Yano J., Sobel J.D., Nyirjesy P. et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):48. DOI: 10.1186/s12905-019-0748-8.
- Instructions for the medical use of the drug Ecofucin® (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=ed457e91-d13c-4093-b7ee-22f54218b811](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ed457e91-d13c-4093-b7ee-22f54218b811) (access date: 15.08.2022) (in Russ.).
- PubChem. Natamycin (Electronic resource.) URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284447> (access date: 15.09.2022).
- Malova I.O., Petrunin D.D. Natamycin — antimycotic of polyene macrolides class with unusual properties. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;3:161–184 (in Russ.).
- PubChem. Lactulose (Electronic resource.) URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11333> (accessed: 15.09.2022).
- Ruszkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe.* 2019;59:100–106. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.06.002.
- Collins S.L., McMillan A., Seney S. et al. Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a lactobacillus-dominated vaginal microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(5):e02200–e02217. DOI: 10.1128/AEM.02200-17.
- Kuzmin V.N., Bogdanova M.N. Ecofucin® is the first drug to eradicate *Candida* spp. and to improve *Lactobacillus* growth in pregnant women. *RMJ.* 2020;6:28–33 (in Russ.).
- Krotin P.N., Kirilenko O.V. Combination of antifungal agent and prebiotic for acute vulvovaginal candidiasis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(2):120–125 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-2-120-125.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Кузьмин Владимир Николаевич** — д.м.н., профессор, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4022-9814.

**Контактная информация:** Кузьмин Владимир Николаевич, e-mail: [vnkuzmin@mail.ru](mailto:vnkuzmin@mail.ru).

**Источник финансирования:** исследование проведено при поддержке компании АО «АВВА РУС». Автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 05.10.2022.**

**Поступила после рецензирования 28.10.2022.**

**Принята в печать 23.11.2022.**

## ABOUT THE AUTHOR:

**Vladimir N. Kuzmin** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the department of Reproductive Medicine and Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4022-9814.

**Contact information:** Vladimir N. Kuzmin, e-mail: [vnkuzmin@mail.ru](mailto:vnkuzmin@mail.ru).

**Financial Disclosure:** the study was supported by JSC AVVA RUS. The author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 05.10.2022.**

**Revised 28.10.2022.**

**Accepted 23.11.2022.**

**противогрибковый препарат  
с пребиотиком для лечения  
вульвовагинального кандидоза**

суппозитории вагинальные

**НАТАМИЦИН**

способствует элиминации  
грибов рода *Candida*

**ПРЕБИОТИК\***

способствует восстановлению  
физиологической  
микробиоты



- Активен в отношении *C. albicans* и *C. non-albicans* <sup>4</sup>
- Способствует увеличению количества лактобактерий во влагалище и помогает предотвратить развитие рецидивов кандидоза <sup>4</sup>
- Входит в Федеральные клинические рекомендации <sup>5</sup>
- Минимальный риск развития резистентности возбудителя <sup>1, 2, 3</sup>
- Разрешен с первого триместра беременности и в период лактации <sup>6</sup>

\*. Вспомогательное вещество, лактулоза.

1. Мальбахова Е.Т., Аруманян В.Г., Комиссарова Л.М., Баяв О.Р. Ж-л Вопросы гинекологии, акушерства и педиатрии 2012; т. 11, №3, с. 11–17.

2. Златкина А.Р., Исаков В.А., Иванчиков И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии. Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. №6. С. 33–38.

3. Малова И.О., Петрунин Д.Д. Натामीцин – противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. 2015. Ж-л Вестник дерматологии и венерологии. 2015. №3. С. 161–180.

4. Инструкция по применению лекарственного препарата Экофуцин®

5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом // РОДВК, РОАГ / Москва, 2015.

6. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Кожева Д.Н. Эффективность и комплаентность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности // РМЖ. Мать и дитя №2(1), 2018



**АО «АВВА РУС»**  
ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр.9,  
Москва, Россия, 121614  
+7 (495) 956-75-54  
[avva-rus.ru](http://avva-rus.ru)  
[ecofucin.ru](http://ecofucin.ru)

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-297-302

## Терапевтические возможности секнидазола в лечении бактериального вагиноза

Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** бактериальный вагиноз (БВ) продолжает оставаться в фокусе внимания исследователей ввиду его широкого распространения среди женского населения и потенциально разрушительных последствий для фертильности. Имеющиеся в арсенале акушеров-гинекологов схемы лечения, представленные в современных руководствах, могут обладать нежелательными местными и системными эффектами, кроме того, довольно часто женщины сталкиваются с рецидивами заболевания.

**Цель исследования:** оценить клиническую и лабораторную эффективность однократного применения препарата секнидазол в лечении БВ.

**Материал и методы:** проведено обследование 40 пациенток с диагностированным БВ. Участницы исследования были рандомизированы на 2 группы по 20 человек: пациенткам основной группы проводили лечение с помощью однократного применения препарата секнидазол в дозе 2 г, пациентки контрольной группы получали традиционное лечение метронидазолом в дозе 500 мг дважды в сутки на протяжении 7 дней. Анализировали pH вагинального экссудата и лабораторные показатели, включающие в себя микроскопию влагалищного отделяемого и ПЦР-тест-систему «Флороценоз — бактериальный вагиноз», показатели прогностической точности которой сопоставимы с международными клинико-лабораторными критериями диагностики.

**Результаты исследования:** до начала лечения среднее количество лейкоцитов в мазке у пациенток основной группы было равно  $12,4 \pm 3,0$  в поле зрения, у пациенток контрольной группы —  $11,3 \pm 1,8$  в поле зрения, после лечения —  $9,2 \pm 1,2$  и  $10,1 \pm 4,4$  в поле зрения соответственно. Отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение pH вагинального отделяемого после лечения:  $4,4 \pm 0,1$  в основной группе и  $4,3 \pm 0,1$  — в контрольной. Средняя концентрация видов-ассоциантов БВ после терапии была статистически значимо ниже, чем до начала лечения.

**Заключение:** учитывая сопоставимые клинические и микробиологические результаты использования альтернативной и традиционной схем лечения БВ, а также удобство применения (однократный режим приема), секнидазол можно использовать в лечении БВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бактериальный вагиноз, микробиота, воспалительные заболевания органов малого таза, секнидазол, метронидазол.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А. Терапевтические возможности секнидазола в лечении бактериального вагиноза. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):297–302. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-297-302.

## Therapeutic capabilities of secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis

Yu.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** the research is still focused on bacterial vaginosis (BV) in view of its high prevalence among women and potential damaging effects on fertility. The treatment regimens which are presented in the current guidelines and available for obstetricians and gynecologists may cause adverse local and systemic effects. In addition, female patients frequently experience BV recurrences.

**Aim:** to assess the efficacy of taking secnidazole once as a single dose in the treatment of BV based on clinical findings and laboratory-based test results.

**Patients and Methods:** the study included 40 female patients with diagnosed BV. The patients were split into two groups, 20 women in each group. The treatment group patients received secnidazole 2 g once as a single dose, and the control group patients received the standard treatment with metronidazole 500 mg twice daily for 7 days. The evaluation of patients included the vaginal pH value and laboratory-based diagnostic tests, such as microscopy of the vaginal discharge and Florocenosis/Bacterial vaginosis-FRT PCR assay whose prognostic value indicators are comparable with the international clinical and laboratory-based diagnostic criteria.

**Results:** before therapy, the mean leucocyte count in the vaginal smear in the treatment group patients was  $12.4 \pm 3.0$  per field of vision and in the control group patients —  $11.3 \pm 1.8$ ; after therapy —  $9.2 \pm 1.2$  and  $10.1 \pm 4.4$ , respectively. A statistically significant decrease ( $p < 0.05$ ) in vaginal pH was recorded after the therapy: to  $4.4 \pm 0.1$  in the treatment group and  $4.3 \pm 0.1$  in the control group. The average concentration of BV-associated species after the administered therapy was lower than that at the baseline (the difference was statistically significant).

**Conclusion:** considering the comparable clinical and microbiological outcomes of the alternative and standard BV treatment regimens, as well as the convenience of administration associated with single-dose therapy, secnidazole can be used to treat bacterial vaginosis.

**KEYWORDS:** bacterial vaginosis, microbiota, pelvic inflammatory disease, secnidazole, metronidazole.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Shadrova P.A. Therapeutic capabilities of secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):297–302 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-297-302.



## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) на протяжении многих лет продолжает оставаться одним из самых распространенных заболеваний нижних отделов полового тракта у женщин репродуктивного возраста [1]. По данным различных источников, частота встречаемости этого заболевания, включающего как бессимптомное течение, так и наличие явных проявлений, которые вынуждают пациенток обращаться за помощью к акушерам-гинекологам, может колебаться от 16 до 65% [2–4].

В норме вагинальная микробиота представляет собой первый барьер на пути восходящего распространения различных инфекций и представлена лактобациллами, синтезирующими пероксид водорода и молочную кислоту [5]. Поддержание низких значений pH вагинальной среды (менее 4,5) ассоциировано со здоровой вагинальной микроэкологией ввиду токсического действия продуктов жизнедеятельности различных видов лактобактерий в отношении условных и облигатных патогенов [6, 7].

Нарушение соотношения лактобацилл и анаэробных представителей вагинальной микробиоты, приводя к развитию БВ, повышает уязвимость женщин к инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП): ВИЧ-инфекции, герпесвирусной инфекции 2-го типа, хламидийной и гонококковой инфекциям, а также к репродуктивным неудачам, приводя к ранним спонтанным потерям беременности, развитию гнойно-септических послеродовых осложнений [8, 9]. В этой связи лечение БВ представляет собой важную стратегию с точки зрения предупреждения развития осложнений — воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), а также неблагоприятных перинатальных исходов.

Согласно российским клиническим рекомендациям первой линией терапии БВ является пероральный прием метронидазола в дозе 500 мг дважды в сутки на протяжении 7 дней. Возможно и вагинальное использование метронидазола 0,75% геля в дозе 5 г/сут в течение 5 дней [4]. Несмотря на доступность данного метода лечения, рецидив возникает у 50% женщин в течение 12 мес. [10].

Американский протокол CDC лечения БВ предлагает альтернативную схему, которая заключается в однократном пероральном применении 2 г секнидазола [11], однако в отечественной литературе недостаточно данных [12], которые бы показали преимущество такого вида лечения перед традиционным. В документе CDC секнидазол указан в качестве альтернативного препарата из-за его более высокой стоимости и отсутствия отдаленных последствий по сравнению с рекомендуемыми схемами лечения БВ, однако его преимущества, на наш взгляд, заключаются в коротком курсе терапии и отсутствии значимого влияния на желудочно-кишечный тракт и, как следствие, в меньшей частоте побочных эффектов по сравнению с метронидазолом.

**Цель исследования:** оценить клиническую и лабораторную эффективность однократного применения препарата секнидазол в лечении БВ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После одобрения локальным этическим комитетом для достижения поставленной цели нами было проведено одноцентровое проспективное исследование. В протокол включили 40 женщин репродуктивного возраста с диагностированным БВ.

Набор пациенток осуществляли согласно разработанным *критериям включения*: возраст от 18 до 45 лет; подтвержденный диагноз БВ; отсутствие хронического рецидивирующего БВ в анамнезе (более 4 эпизодов за год); готовность принять участие в исследовании и подписание добровольного информированного согласия.

*Критерии невключения в исследование*: возраст моложе 18 и старше 45 лет; менопауза в возрасте менее 45 лет; нежелание принимать участие в исследовании; острые или хронические (в стадии обострения) ВЗОМТ; беременность и лактация; сопутствующие ИППП (хламидийная, гонококковая инфекция, урогенитальный трихомониаз, инфекция, вызванная *M. genitalium*) и/или другая инфекция, требующая дополнительной антибактериальной и/или антимикотической терапии (вульвовагинальный кандидоз, аэробный вагинит); хронический рецидивирующий БВ; указания на непереносимость изучаемого препарата в анамнезе.

Случайным образом пациентки были рандомизированы на 2 группы для проведения лечения. Основную группу составили 20 пациенток, которые получали терапию секнидазолом (Секнидокс) 2 г однократно. Контрольную группу составили 20 участниц, которым была назначена традиционная терапия метронидазолом по схеме 500 мг 2 р/сут на протяжении 7 дней.

Для лабораторной верификации диагноза БВ использовали pH-метрию, выполненную во время гинекологического осмотра пациенток, микроскопию мазков цервика-вагинального отделяемого и тест, предназначенный для диагностики инфекций репродуктивного тракта и представляющий собой ПЦР-тест-систему «Флороценоз — бактериальный вагиноз», показатели чувствительности и специфичности которой сопоставимы с международными клинико-лабораторными критериями диагностики указанных инфекций («золотой стандарт»).

Диагноз БВ устанавливали на основании значения pH вагинального отделяемого выше 4,5, обнаружения 3 из 4 критериев Amsel [13] и ПЦР в реальном времени, в основе которого лежит расчет соотношений логарифмов концентраций ДНК *Lactobacillus spp.*, общего количества ДНК бактерий и ДНК *G. vaginalis* и *A. vaginae* во влагалище.

Обработку данных осуществляли с применением современных пакетов прикладных программ (StatTech v. 1.2.0, Statistica 13) математико-статистического анализа. Характер распределения оценивали по критериям Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного диапазона (Q1–Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Производили расчет показателей структуры (в процентах). Определение значимости различий между категориальными переменными проводили посредством критерия  $\chi^2$ , для малых групп —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера. Отличия между группами считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы были сопоставимы по среднему возрасту обследованных —  $29,7 \pm 8,2$  и  $29,9 \pm 8,5$  года в основной и контрольной соответственно.

При анализе частоты встречаемости гинекологических заболеваний оказалось, что у 3 (15%) пациенток основной группы и у 4 (20%) пациенток контрольной группы был диагностирован эндометриоз. ВЗОМТ в анамнезе наблюдались у 7 (35%) и 10 (50%) пациенток соответственно и не требовали антибактериального лечения на момент включения в исследование. Гиперпластические заболевания эндометрия, которые требовали проведения гистероскопии и раздельного диагностического выскабливания, встречались с одинаковой частотой (15%) в обеих группах.

Значимых различий также не было найдено и при анализе частоты встречаемости экстрагенитальной патологии. Так, сахарный диабет 2 типа наблюдался в 5% случаев в обеих группах, хронический пиелонефрит в анамнезе был у 6 (30%) пациенток основной группы и у 5 (25%) — контрольной, хронический цистит — у 7 (35%) и 8 (40%), воспалительные заболевания ЖКТ — у 7 (35%) и 8 (40%) соответственно.

Надо отметить, что достаточно высокая частота встречаемости воспалительных заболеваний со стороны половых органов, мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта может объяснить наличие у пациенток высокой частоты обнаружения БВ. Статистически значимые связи с повышенным значением pH цервиковагинального отделяемого (при установленном диагнозе БВ) определялись у пациенток с ВЗОМТ в анамнезе, а также у обследованных с инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) (табл. 1).

При обследовании участниц на момент включения в исследование среднее количество лейкоцитов в мазке у пациенток основной группы было равно  $12,4 \pm 3,0$  в поле зрения, у пациенток контрольной группы —  $11,3 \pm 1,8$  в поле зрения. Значение pH вагинального отделяемого равнялось  $4,8 \pm 0,2$  и  $4,9 \pm 0,1$  соответственно. Ключевые клетки до начала проведения лечения были обнаружены у 13 (65%) и 14 (70%) пациенток соответственно.

При исследовании состава микробной флоры цервиковагинального отделяемого были получены следующие данные. Так, частота обнаружения видов-ассоциантов БВ в основной группе составляла: *G. vaginalis* — 80% (n=16), *A. vaginae* — 60% (n=12), в контрольной группе — 95% (n=19) и 55% (n=11) соответственно.

В обеих группах средняя концентрация условно-патогенных микроорганизмов (*G. vaginalis*, *A. vaginae*) была сопоставимой или превышала концентрацию *Lactobacillus spp.* (табл. 2).

**Таблица 1.** Значения pH цервиковагинального отделяемого до лечения в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

**Table 1.** Cervicovaginal discharge pH values before therapy, depending on the presence of comorbidities

Сопутствующее заболевание Comorbidity	pH		p
	M±SD Me	95% ДИ 95% CI / Q1-Q3	
<b>ВЗОМТ / PID</b>			
отсутствие / absence	4,7	4,7-4,8	0,039
наличие / presence (n=17)	4,9	4,85-5,0	
<b>Операции на женских половых органах / Surgery of the female genital organs</b>			
отсутствие / absence	4,8	4,7-4,9	0,746
наличие / presence (n=6)	4,8	4,7-4,9	
<b>Хронический цистит Chronic cystitis</b>			
отсутствие / absence	4,83±0,14	4,74-4,92	0,976
наличие / presence (n=15)	4,83±0,18	4,65-5,01	
<b>Воспалительные заболевания ЖКТ Inflammatory diseases of the gastrointestinal tract</b>			
отсутствие / absence	4,81±0,17	4,7-4,91	0,387
наличие / presence (n=15)	4,87±0,11	4,76-4,98	
<b>ВПЧ-инфекция / HIV infection</b>			
отсутствие / absence	4,78±0,14	4,69-4,86	0,03
наличие / presence (n=16)	4,93±0,14	4,79-5,07	

Через 2 нед. после окончания лечения повторно проводили микроскопическое исследование вагинального отделяемого и pH-метрию. Среднее количество лейкоцитов в мазке у пациенток основной группы после лечения было равно  $9,2 \pm 1,2$  в поле зрения, что статистически значимо меньше, чем до лечения ( $p < 0,01$ ), у пациенток контрольной группы —  $10,1 \pm 4,4$  в поле зрения. Значение pH вагинального отделяемого равнялось  $4,4 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) и  $4,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Ключевые клетки после лечения не были обнаружены ни у одной пациентки в обеих группах. Однако у 4 (20%) пациенток контрольной группы был обнаружен мицелий в отличие от основной группы, в которой ни в одном случае не было обнаружено признаков вульвовагинального кандидоза (ВВК).

**Таблица 2.** Концентрация (ГЭ/мл) условно-патогенных микроорганизмов в вагинальном биотопе по данным ПЦР в реальном времени до и после лечения, Me (Q1-Q3)

**Table 2.** Concentration (GE/ml) of opportunistic microorganisms in vaginal biotope before and after therapy based on the RT-PCR assay results, Me (Q1-Q3)

Показатель / Indicator	До лечения / Before therapy		После лечения / After therapy	
	основная группа treatment group	контрольная группа control group	основная группа treatment group	контрольная группа control group
<i>G. vaginalis</i>	6,0 (5,4-7,82)	7,51 (6,89-7,82)	4,4 (3,7-6,9)*	4,75 (3,9-7,0)*
<i>A. vaginae</i>	7,4 (5,5-8,2)	6,6 (5,8-7,2)	3,03 (2,6-6,6)*	2,2 (0-4,4)*
<i>Lactobacillus spp.</i>	6,67 (5,31-8,34)	6,91 (5,91-7,83)	8,0 (7,6-8,3)	7,7 (7,3-8,0)

**Примечание.** \* — статистическая значимость различий по сравнению с показателем до лечения ( $p < 0,01$ ).

**Note.** \* — statistical significance of differences vs the results before therapy ( $p < 0,01$ ).

При повторном ПЦР-тестировании нами получены результаты, которые оказались сопоставимы в группах исследования. Так, медиана концентраций *G. vaginalis* и *A. vaginae* в обеих группах была значительно ниже по сравнению с медианой концентрации *Lactobacillus spp.* (см. табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз представляет собой одну из самых частых причин появления патологических влагалищных выделений у женщин репродуктивного возраста, встречается он и в других возрастных группах женского населения [13, 14]. Полимикробная этиология заболевания, формирование защитных биопленок и уменьшение количества лактобактерий, по разным данным, может быть обусловлено иммунологическими и эндокринными механизмами [15]. Отдельное внимание уделяется устойчивости микроорганизмов к антибактериальной терапии у пациенток с рецидивирующим БВ и неэффективности применяемых стандартных схем лечения [16]. Немаловажно учитывать сроки проведения лечения и переносимость препаратов, а также личные предпочтения каждой пациентки.

Секнидазол относится к группе 5-нитроимидазолов и зарегистрирован для лечения паразитарных и бактериальных инфекций [17]. Препарат имеет длительный период полувыведения (17–29 ч) [18] и характеризуется высокими и устойчивыми концентрациями в плазме крови, что позволяет применять режим однократного дозирования. Данная терапевтическая стратегия повышает приверженность пациенток лечению и в настоящее время уже включена в протокол CDC по БВ [11]. Проведенные исследования доказывают сопоставимость результатов при использовании однократной дозы секнидазола (2 г) и стандартной семидневной схемы применения метронидазола, а также высокие (около 80%) показатели излеченности [19].

Полученные нами результаты подтверждают статистически значимую взаимосвязь между БВ и наличием в анамнезе ВЗОМТ [20], что, вероятно, может являться индикатором хронического воспалительного процесса и повышать восприимчивость к ИППП, приводить к неоднократным попыткам лечения. Выявленные связи между наличием БВ и инфекцией, вызванной ВПЧ ( $p=0,03$ ), подтверждают результаты проведенных ранее исследований относительно облегчения персистенции вируса и развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки на фоне дисбиотических состояний [21], что требует раннего выявления и лечения данной патологии с целью профилактики онкозаболеваний.

Отсутствие ключевых клеток во всех влагалищных образцах исследуемых пациенток подтверждает недостаточную специфичность микроскопического исследования цервико-вагинального отделяемого в качестве монодиагностики БВ и диктует необходимость использования комплексного тестирования: индикаторных тест-полосок для определения pH и молекулярно-биологического метода, основанного на определении концентрации условно-патогенных микроорганизмов.

Для обследованных нами пациенток было характерно высокое содержание бактерий, ассоциированных с БВ, а именно *G. vaginalis* и *A. vaginae*, которые являются представителями условно-патогенной флоры. В сумме концен-

трация патогенов была выше, чем лактобактерий, что лабораторно подтверждало диагноз БВ. Выявленное нами падение уровня *Lactobacillus spp.* во влагалище ниже значения 6,67 lg ГЭ/мл ассоциировалось с острым процессом на фоне увеличения представителей условно-патогенной флоры.

При сравнительном анализе после проведенного лечения установлено достоверное снижение уровня pH у пациенток как основной, так и контрольной групп. Уровень лейкоцитов статистически значимо уменьшился только у пациенток основной группы, которые в качестве лечения использовали секнидазол ( $p<0,01$ ). В отношении улучшения микробиологических показателей (соотношение условно-патогенных *G. vaginalis* и *A. vaginae* и лактоацилл) в исследуемых группах получены сопоставимые результаты.

Одним из недостатков традиционного лечения посредством перорального приема метронидазола является развитие ВВК [22], что нашло подтверждение в нашем исследовании (у 20% пациенток, принимавших метронидазол по схеме, развился ВВК). Хотя в международной литературе описывается побочный эффект от приема секнидазола в виде ВВК [23], это не нашло подтверждения в нашей работе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании лабораторная оценка после лечения БВ при помощи стандартного и альтернативного методов продемонстрировала сопоставимые результаты. Учитывая клиническую и микробиологическую эффективность (нормализация уровня pH, снижение количества лейкоцитов в вагинальном отделяемом, отсутствие ключевых клеток, а также отсутствие вероятности развития кандидоза, который может наблюдаться после традиционного лечения БВ), однократный режим приема препарата секнидазол может быть рекомендован в качестве альтернативного средства лечения пациенток с БВ.

## Литература

1. Ranjit E., Raghubanshi B.R., Maskey S., Parajuli P. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *Int J Microbiol.* 2018;2018:8349601. DOI: 10.1155/2018/8349601.
2. Gibbs R.S., Karlah B.Y., Haney A.F., Nygaard I.E. *Danforth's Obstetrics and Gynecology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008:625–640.
3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. Изд. 2-е, испр., доп. М.: МИА; 2012.
4. Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз. 2022.
5. Amabebe E., Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:181. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181.
6. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG*. 2011;118(5):533–549. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
7. Abou Chacra L., Fenollar F., Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:672429. DOI: 10.3389/fcimb.2021.672429.
8. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/det096.



9. Verstraelen H., Verhelst R., Vanechoutte M., Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis.* 2010;10:81. DOI: 10.1186/1471-2334-10-81.
10. Sobel J.D., ed. *Bacterial Vaginosis*. Waltham, MA: UptoDate 2013. (Electronic resource.) URL: [www.uptodate.com/contents/bacterialvaginosis?topicKey=OBGYN%2F5451&elap](http://www.uptodate.com/contents/bacterialvaginosis?topicKey=OBGYN%2F5451&elap) (access date: 05.09.2022).
11. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Bacterial vaginosis. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/bv.htm> (access date: 05.09.2022).
12. Беженарь В.Ф., Молчанов О.Л., Лазарева Н.Б. и др. Эффективность препарата секнидазол в лечении трихомоноза и дисбиоза влагалища. *Медицинский совет.* 2022;16(5):144–151. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-144-151.
13. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14–22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
14. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гущин А.Е. и др. Результаты исследования цервика-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство и гинекология.* 2018;(11):50–59. DOI: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
15. Гомберг М.А. Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2010;10(2):32–34.
16. Faught B.M., Reyes S. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(9):1218–1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
17. Raether W., Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res.* 2003;90(Suppl 1):S19–S39. DOI: 10.1007/s00436-002-0754-9.
18. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(2):243–245. DOI: 10.4103/0253-7613.93859.
19. Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe.* 2017;47:115–119. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.005.
20. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. DOI: 10.1371/journal.pone.0053997.
21. Guo Y.L., You K., Qiao J. et al. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS.* 2012;23(8):581–584. DOI: 10.1258/ijsa.2012.011342.
22. Mirzaei S., Zangeneh M., Veisi F. 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. Hillier S.L., Nyirjesy P., Waldbaum A.S. et al. Secnidazole Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology.* 2017;130(2):379–386. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002135.
5. Amabebe E., Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:181. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181.
6. Lamont R.F., Sobel J.D., Akins R.A. et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118(5):533–549. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
7. Abou Chacra L., Fenollar F., Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11:672429. DOI: 10.3389/fcimb.2021.672429.
8. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/det096.
9. Verstraelen H., Verhelst R., Vanechoutte M., Temmerman M. The epidemiology of bacterial vaginosis in relation to sexual behaviour. *BMC Infect Dis.* 2010;10:81. DOI: 10.1186/1471-2334-10-81.
10. Sobel J.D., ed. *Bacterial Vaginosis*. Waltham, MA: UptoDate 2013. (Electronic resource.) URL: [www.uptodate.com/contents/bacterialvaginosis?topicKey=OBGYN%2F5451&elap](http://www.uptodate.com/contents/bacterialvaginosis?topicKey=OBGYN%2F5451&elap) (access date: 05.09.2022).
11. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Bacterial vaginosis. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/bv.htm> (access date: 05.09.2022).
12. Bezhenar V.F., Molchanov O.L., Lazareva N.B. et al. Efficacy of secnidazole in the treatment of trichomoniasis and vaginal dysbiosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(5):144–151 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-144-151.
13. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983;74(1):14–22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
14. Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Gushchin A.E. The results of the examination of cervical-vaginal microbiota in pregnant women with threatened preterm birth using a real-time polymerase chain reaction. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;(11):50–59 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
15. Gomberg M.A. Bacterial vaginosis and associated new infections. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2010;10(2):32–34 (in Russ.).
16. Faught B.M., Reyes S. Characterization and treatment of recurrent bacterial vaginosis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(9):1218–1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
17. Raether W., Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res.* 2003;90(Suppl 1):S19–S39. DOI: 10.1007/s00436-002-0754-9.
18. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol.* 2012;44(2):243–245. DOI: 10.4103/0253-7613.93859.
19. Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV)-associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe.* 2017;47:115–119. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.005.
20. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. DOI: 10.1371/journal.pone.0053997.
21. Guo Y.L., You K., Qiao J. et al. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS.* 2012;23(8):581–584. DOI: 10.1258/ijsa.2012.011342.
22. Mirzaei S., Zangeneh M., Veisi F. 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. Hillier S.L., Nyirjesy P., Waldbaum A.S. et al. Secnidazole Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics and gynecology.* 2017;130(2):379–386. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002135.

## References

1. Ranjit E., Raghubanshi B.R., Maskey S., Parajuli P. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *Int J Microbiol.* 2018;2018:8349601. DOI: 10.1155/2018/8349601.
2. Gibbs R.S., Karlah B.Y., Haney A.F., Nygaard I.E. Danforth's *Obstetrics and Gynecology*. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008:625–640.
3. Kira E.F. Bacterial vaginosis. Ed. 2<sup>nd</sup>ed. M.: MIA; 2012 (in Russ.).
4. Clinical guidelines. Bacterial vaginosis. 2022 (in Russ.).



**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

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

**Шадрова Полина Андреевна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3721-1421.

**Контактная информация:** Шадрова Полина Андреевна, e-mail: shadrovapolina@hotmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 21.09.2022.

Поступила после рецензирования 14.10.2022.

Принята в печать 09.11.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Yulia E. Dobrokhotova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Polina A. Shadrova** — postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3721-1421.

**Contact information:** Polina A. Shadrova, e-mail: shadrovapolina@hotmail.com.

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

**There is no conflict of interests.**

Received 21.09.2022.

Revised 14.10.2022.

Accepted 09.11.2022.

# Секнидокс®

Секнидазол 1,0 г

№ 2 таблетки

## ИЗЛЕЧЕНИЕ БЕЗ КОМПРОМИССОВ

Высокоактивный антипротозойный и антибактериальный препарат с улучшенными фармакокинетическими параметрами, минимальным курсом лечения, безопасный и удобный для пациентов

- Подтвержденная **высокая эффективность**
- Доказанная **хорошая переносимость**
- **Удобство** однократного применения


**WORLD MEDICINE**

Pharmaceutical Company

ЛП-003863

# КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ

ДЛЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

## 2023

### 16–18 февраля

IX Общероссийский  
конференц-марафон

**«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:  
ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ  
К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ  
И ДЕТСТВУ»**

Отель «Санкт-Петербург», Санкт-Петербург

### 16–18 марта

VIII Общероссийский семинар

**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: ВЕСЕННИЕ КОНТРАВЕРСИИ»**

Гостиница «Рэдиссон Славянская»,  
Москва

### 12–13 мая

IX Общероссийский конгресс  
с международным участием

**«РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ:  
ОТ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ  
К ЗДОРОВОЙ ГЕСТАЦИИ.  
ПРОБЛЕМЫ ВРТ»**

Гостиничный комплекс «Измайлово»,  
корпус «Гамма-Дельта», Москва

### 8–11 сентября

XVII Общероссийский  
научно-практический семинар

**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРАВЕРСИИ»**

Гранд-отель «Жемчужина», Зимний театр, Сочи

### 26–28 октября

VIII Общероссийская конференция

**«ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ  
КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ  
И ГИНЕКОЛОГИИ»**

Онлайн

### 20–21 апреля

V Общероссийский  
научно-практический семинар

**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: ДОНСКИЕ СЕЗОНЫ»**

Конгресс-отель Don-Plaza, Ростов-на-Дону

### 26–28 мая

II Национальный конгресс

**«ANTI-AGEING И ЭСТЕТИЧЕСКАЯ  
ГИНЕКОЛОГИЯ»**

Гостиница «Рэдиссон Славянская»,  
Москва

### 12–13 октября

V Общероссийская научно-практическая  
конференция акушеров-гинекологов

**«ОТТОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

НИИ акушерства, гинекологии  
и репродуктологии им. Д.О. Отта,  
Санкт-Петербург

### 23–25 ноября

VI Общероссийский  
научно-практический семинар

**«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
РОССИИ: УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

Ельцин-центр, Екатеринбург

#### Февраль

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					

#### Март

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		

#### Апрель

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

#### Май

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				

#### Сентябрь

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

#### Октябрь

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					

#### Ноябрь

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						

+7 (495) 109 2627, 8 (800) 600 3975

praesens.ru

ova@praesens.ru

praesens

praesensaig

МАРС

РУДН

StatusPraesens  
profmedia

SP spnavigator

Внимание! Дата и место проведения  
могут измениться. Следите за новостями  
на сайте [praesens.ru](http://praesens.ru).



DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308

## Ренессанс вагинальной микробиоты: смена клинических парадигм

Г.Н. Минкина<sup>1</sup>, К.Р. Бондаренко<sup>2</sup>, М.С. Селихова<sup>3</sup>, П.А. Солтыс<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

### РЕЗЮМЕ

Одним из перспективных путей снижения частоты воспалительных заболеваний гениталий и профилактики их рецидивов является формирование и поддержание нормобиоценоза влагалища как первой линии естественной защиты от инфекции. Широко используемые при лечении патологических выделений из влагалища препараты, включающие антибактериальные и/или противогрибковые средства, могут приводить к значимой потере собственных лактобацилл. В последнее десятилетие внимание исследователей привлекают пробиотики, назначение которых способствует повышению эффективности лечения и снижению частоты рецидивов заболевания. Учитывая преобладающую значимость кишечной микрофлоры в формировании нормального микробиома организма и биотопов различных локализаций, в настоящее время среди пероральных пробиотиков отдается предпочтение комплексным препаратам для приема внутрь, содержащим несколько симбионтных штаммов бактерий и пребиотические компоненты. Пероральный пробиотик, содержащий комбинацию двух синергичных лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus* HN001 и *Lactobacillus acidophilus* La-14, которые сохраняют жизнедеятельность после прохождения желудочно-кишечного тракта и способность к колонизации в том числе и во влагалище, а также характеризуются высоким уровнем адгезии к вагинальным эпителиоцитам, способствует увеличению числа лактобактерий, нормализуя вагинальную микрофлору у женщин. Клинические исследования последних лет доказывают эффективность перорального применения комбинации двух штаммов лактобактерий *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14 для профилактики рецидивов бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза с целью поддержания и нормализации нормобиоценоза влагалища, которые разрешены при беременности и во время лактации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вагинальные инфекции, микробиом, пробиотики, пероральный прием, симбионтные штаммы бактерий, нормобиоценоз влагалища.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Минкина Г.Н., Бондаренко К.Р., Селихова М.С., Солтыс П.А. Ренессанс вагинальной микробиоты: смена клинических парадигм. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):303–308. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308.

## Renaissance of the vaginal microbiota: reframing clinical paradigms

G.N. Minkina<sup>1</sup>, K.R. Bondarenko<sup>2</sup>, M.S. Selikhova<sup>3</sup>, P.A. Soltys<sup>3</sup><sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

### ABSTRACT

One of the promising options for reducing the prevalence of inflammatory diseases of the genital organs and preventing their recurrence is to achieve and maintain a normal vaginal microbiome as the first line of natural protection against infections. Medications comprising antibacterial and/or antifungal agents which are widely used in the treatment of abnormal vaginal discharges may cause a substantial decrease in woman's own lactobacilli. Over the last decade, researchers have focused on probiotics which increase the efficacy of treatment and reduce the rate of disease recurrences. As known, the human gut microbiota plays a central role in the development of healthy microbiome of its host and biotopes of various locations. Thus, the currently preferred oral probiotics include combination products for oral intake which contain multiple symbiont bacterial strains and prebiotic components. An oral probiotic comprising a combination of two lactic acid bacteria with synergistic effect, *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* La-14 that remain viable after passing through the gastrointestinal tract and maintain ability to colonize the vagina as well as other organs and are characterized by a high level of adhesion to vaginal epithelial cells, helps to increase the lactobacilli count, normalizing microbiome in the woman's vagina. The recent clinical trials have demonstrated the efficacy of oral administration of the combination of two strains of lactic acid bacteria, *L. rhamnosus* HN001 and *L. acidophilus* La-14, in the prevention of recurrences of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis with the aim of maintaining and normalizing vaginal microbiome; this combination is approved for taking during pregnancy and breastfeeding.

**KEYWORDS:** vaginal infections, microbiome, probiotics, oral intake, symbiont bacterial strains, normal vaginal biocenosis.

**FOR CITATION:** Minkina G.N., Bondarenko K.R., Selikhova M.S., Soltys P.A. Renaissance of the vaginal microbiota: reframing clinical paradigms. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):303–308 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-303-308.



## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционно-воспалительные и дисбиотические заболевания женских половых органов по-прежнему лидируют в структуре гинекологической патологии и представляют серьезную проблему для репродуктивного здоровья женщин. Их частота не имеет тенденции к снижению, а неблагоприятные последствия, включая невынашивание беременности, возникновение хронической тазовой боли, эктопической беременности, снижение индекса фертильности и в целом — ухудшение качества жизни, в условиях сложной демографической ситуации в стране приобретают социально значимый характер. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) чаще всего встречаются у молодых женщин в возрасте 17–28 лет, что связано с их высокой сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции [1].

Открытие антибиотиков вселило надежду на то, что вопрос лечения различных инфекций практически решен. Однако в настоящее время после некоторой стабилизации, несмотря на широкий выбор антимикробных препаратов как системного, так и местного действия, вновь наблюдается рост частоты ВЗОМТ.

В последние годы клиническая картина воспалительных заболеваний гениталий нередко имеет стертую, малосимптомную картину. Этиологическим фактором являются полимикробные ассоциации микроорганизмов из состава собственной индигенной микробиоты — облигатно- и факультативно-анаэробные микроорганизмы: *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus spp.* и др. [1].

## ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОТЫ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Определение роли микробиома и его влияния на здоровье человека в последние годы является предметом активных исследований в мире. Не вызывает сомнения тот факт, что микробиота человека представляет собой неотъемлемую часть его организма и имеет огромное значение для обеспечения иммунной защиты, поддержания и регулирования оптимального уровня метаболических процессов [2]. Микробиота — это совокупность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах макроорганизма [3–5]. Уникальное разнообразие микробиоты человека объясняет как специфическую, так и неспецифическую защиту организма, они участвуют в обеспечении саногенеза, но при некоторых ситуациях могут запускать патогенетические механизмы многих болезней [6].

Исследования последних лет принципиально изменили взгляд на микробиоту органов женской репродуктивной системы. На протяжении десятилетий преобладало мнение об отсутствии бактериальной контаминации полости матки и маточных труб [7]. Однако исследования последнего времени на здоровых волонтерах с использованием высокоточных методов определения видового состава микробиоты полости матки полностью опровергают существовавшее долгое годы мнение о ее стерильности [8]. Результаты других исследований [9, 10] показали, что микробиота полости матки у большинства женщин представлена полимикробными ассоциациями.

Наиболее изученной, безусловно, является микробиота влагалища, легко доступная для исследования. Микробы влагалища, вероятно, играют главную роль в гинеко-

логическом благополучии женщин разных возрастов. Их видовой состав является динамической экосистемой и может изменяться в течение всей жизни. Патологические изменения микробиоты влагалища ассоциируются со множеством гинекологических заболеваний и осложнений, в том числе с повышенным риском инфекции органов малого таза. К нарушению нормальной микрофлоры влагалища могут приводить неоправданная санация влагалища (спринцевание растворами антисептиков), ослабленная иммунная защита, частая смена половых партнеров, а также широкое, часто неконтролируемое использование антибиотиков и противогрибковых средств, местных противомикробных препаратов и локальных спермицидов, гормональных контрацептивов, вагинальных колец и пессариев. Ряд эндокринных заболеваний, таких как сахарный диабет и ожирение, также способствуют нарушению микробиоты в целом, в том числе и вагинального микробиоценоза [11, 12].

В настоящее время дискуссионным остается вопрос об идентичности микробиоты внутренних половых органов и влагалища, оценка которой возможна только при оперативных вмешательствах. Ряд авторов указывают на высокий процент совпадений микробиоты влагалища, цервикального канала, полости матки и маточных труб, другие исследователи отмечают невысокий уровень совпадения микробного пейзажа [13, 14]. Очевидно, что данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Не вызывает сомнений тот факт, что вагинальная микробиота здоровой женщины индивидуальна, включает разнообразные анаэробные и аэробные микроорганизмы, при этом виды *Lactobacillus spp.* являются преобладающими микроорганизмами с главной функцией защиты вагинального биотопа от патогенных микроорганизмов. Протективные свойства *Lactobacillus spp.* включают поддержание pH вагинальной среды в диапазоне кислых значений за счет продукции молочной кислоты, пероксида водорода и бактериоцинов. Физиологичный баланс вагинальной флоры принципиально важен для восстановления и поддержания местного иммунитета, который препятствует возникновению инфекционных заболеваний уrogenитального тракта. Дисбиотические изменения во влагалище характеризуются снижением пула *Lactobacillus spp.*, что повышает риски ВЗОМТ, акушерских осложнений, снижает фертильность [15, 16]. Именно поэтому восстановление зубиоза и профилактика нарушений микробиоценоза в настоящее время рассматриваются как неотъемлемый компонент лечебно-профилактических мероприятий.

Для восстановления нормальной микрофлоры влагалища целесообразно назначение пробиотиков [17]. Пробиотики — живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, участвующие в оптимизации микроэкологического статуса организма [18]. В гинекологической практике применяются как интравагинальные, так и пероральные пути введения *Lactobacillus spp.* На протяжении многих лет преобладало мнение о целесообразности местного использования пробиотиков за счет быстрого локального воздействия на организм.

До настоящего времени пероральные формы пробиотиков были не столь популярны, в первую очередь за счет состава и отсутствия большого количества доказательных данных об эффективности по сравнению с интравагинальными. Также существуют ситуации, когда топические пробиотики назначить неудобно или невозможно, например

во время менструации или у девственниц, а также при истмико-цервикальной недостаточности или после операций на шейке матки или влагалище. Главными условиями назначения пероральных пробиотиков является доказанная возможность транслоцироваться в вагинальную среду и способствовать нормализации микрофлоры влагалища, обеспечивая защиту от инфекционных заболеваний мочевого тракта, восстановление местного иммунитета и pH среды. Ряд авторов указывают, что некоторые пробиотики при локальном введении обладают недостаточной эффективностью, а в ряде случаев могут вызывать неблагоприятные эффекты [19]. Пробиотики на основе отдельных видов сахаролитических бактерий (*Lactobacillus acidophilus*) при местном использовании стимулируют рост дрожжеподобных грибов [20].

Бесспорную значимость для качественного пробиотика имеют штаммы *Lactobacillus spp.*, которые способны вырабатывать молочную кислоту, перекись водорода, а также биологически активные вещества, которые создают оптимальную кислую среду во влагалище и препятствуют размножению условно-патогенных микроорганизмов. Некоторые штаммы *Lactobacillus spp.* вырабатывают особый белок, который препятствует адгезии патогенных микроорганизмов на вагинальных эпителиоцитах. Использование пробиотиков благоприятно влияет на количество и функционирование комменсальных бактерий путем активации факторов врожденного иммунитета через прямое взаимодействие с экспрессированными на эпителиоцитах TLR, стимуляции секреции IgA в пейеровых бляшках, ингибирования экспрессии провоспалительных IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , циклооксигеназы-2 и iNO-синтетазы [19].

Комбинация двух штаммов *L. acidophilus* La-14 и *Lactobacillus rhamnosus* HN001, принимаемых перорально, может конкурировать с другими бактериями за питательные вещества и за места адгезии к вагинальному эпителию влагалища. При совместном культивировании *in vitro* с такими микроорганизмами, как *G. vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Staphylococcus aureus* и *E. coli*, сочетание штаммов *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001 обеспечило полное подавление роста вышеперечисленных условных патогенов в течение 6–48 ч [21].

Данные, полученные A. Harper et al. [18], доказывают необходимость функциональной поддержки пробиотиками восстановления микробиоты влагалища у пациенток с цервикальными неоплазиями, ассоциированными с вирусом папилломы человека.

Данные исследований С.В. Новиковой и соавт. [22], А.А. Сняковой и соавт. [23] демонстрируют, что адекватная влагалищная микробиота положительно влияет на течение и исходы беременности. К сожалению, частота вагинальных инфекций во время беременности достаточно высока и составляет 40–65%, при этом 5–10% беременных страдают рецидивирующим бактериальным вагинозом (БВ) или вульвовагинальным кандидозом (ВВК), а возможности лечения ограничены, особенно в I триместре беременности [23, 24]. Наиболее перспективным вариантом решения данной проблемы является применение вагинальных пероральных пробиотиков, содержащих штамм *Lactobacillus casei rhamnosus* (Лактожиналь®) с целью профилактики вульвовагинальных инфекций как во время беременности, так и на прегравидарном этапе. Результаты исследования продемонстрировали, что у беременных с БВ и ВВК, получавших вторым этапом терапии

препарат Лактожиналь®, рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения не отмечено ( $p < 0,05$ ). У пациенток, терапия которых включала только противомикробный этап, частота рецидивов составила 40% в группе БВ и 28% в группе ВВК [25].

Результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии пробиотиков на здоровье не только матери, но и новорожденного. K. Wickens et al. [26] предоставили данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором принимали участие беременные женщины в первой половине беременности (14–16 нед.). Применением *L. rhamnosus* HN001 во время беременности удалось уменьшить проявления гестационного сахарного диабета и БВ, а в период грудного вскармливания — снизить выраженность экземы и атопической сенсibilизации у младенцев [26, 27].

Другое исследование посвящено одной из малоизученных проблем пуэрперия — послеродовой депрессии. Аффективные состояния, сопровождающиеся эмоциональной лабильностью, тревогой, страхом, нарушением сна, приводят не только к нарушению качества жизни женщины, но и угрожают семейному благополучию. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R.F. Slykerman et al. [28] с участием 423 беременных женщин было доказано, что прием *L. rhamnosus* HN001 во время беременности и в послеродовом периоде в 2 раза снижал риски развития депрессии и тревоги у женщин, которые оценивались с использованием модифицированной версии Эдинбургской шкалы послеродовой депрессии и тревоги. Очевидно, что о подобном системном влиянии пробиотиков можно говорить только при пероральном пути их введения. Пероральные пробиотики за счет физиологических механизмов взаимодействия между кишечником и влагалищем создают условия для колонизации собственными *Lactobacillus spp.* не только кишечника, но и влагалища [26, 29]. Сочетание дисбиоза влагалища с дисбактериозом кишечника встречается в 71% случаев [30].

По данным исследований D. De Alberti et al. [31], штаммы лактобактерий *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14 после прохождения желудочно-кишечного тракта сохраняют жизнедеятельность и способность к колонизации, в том числе и во влагалище, обладая адгезивным действием к вагинальным эпителиоцитам. По сравнению с исходным уровнем исследуемых перорально принимаемых штаммов значительно повышался во влагалище уже на 14-й день применения и продолжал увеличиваться до окончания периода наблюдения (до 21-го дня).

Использование пробиотиков при ВВК было рассмотрено в Кокрейновском систематическом обзоре [32], включившем 10 рандомизированных контролируемых исследований ( $n=1656$ ). Оценивалась эффективность препаратов этой группы как адъювантного (в дополнение к антимикотикам) терапевтического средства с использованием различных доз и путей введения. Результаты исследований свидетельствуют, что использование пробиотиков в качестве дополнения к противогрибковым средствам повышает частоту клинического и микробиологического излечения и снижает частоту рецидивов.

Авторы метаанализа [33] по сравнительной эффективности разных вариантов лечения БВ делают вывод, что комбинированные методы лечения с включением пробиотических *Lactobacillus spp.* превосходят по эффективности монотерапию БВ.

В настоящее время в арсенале врача акушера-гинеколога появился новый пероральный пробиотик для восстановления и поддержания нормальной микрофлоры влагалища, содержащий комбинацию двух лактобактерий — *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14. Это капсулы Дуожиналь®, способствующие увеличению числа полезных лактобактерий, нормализующих вагинальную микробиоту у женщин при пероральном применении [34].

Сочетание двух этих штаммов лактобактерий не случайно, исследования доказали, что при совместном их культивировании с аэробными и анаэробными микроорганизмами (*G. vaginalis*, *A. vaginae*, *S. aureus*, *E. coli*) происходит полная элиминация патогенов в течение 12 ч. *L. rhamnosus* HN001 и *L. acidophilus* La-14 способны оказывать бактерицидные эффекты, разрушая биопленки патогенных микроорганизмов либо ингибируя активность ферментов (например, сиалидаз и пролидаз), обеспечивающих бактериальную вирулентность [21]. При этом штамм *L. acidophilus* La-14 устойчив к антибактериальным и антимикотическим лекарственным препаратам, что позволяет его использовать параллельно с противомикробной терапией [35].

Эти уникальные качества делают эффективным применение комбинации лактобактерий в составе капсул Дуожиналь® для восстановления нормальной микрофлоры влагалища и профилактики рецидивов БВ и ВВК. Согласно данным исследований R. Russo et al. [36, 37] при курсовом применении штаммов лактобактерий, входящих в состав Дуожиналя, происходит снижение частоты рецидивов БВ и ВВК в среднем в 3 раза. Наиболее важным и перспективным, на наш взгляд, является возможность с помощью этого средства качественно поддерживать микробиоценоз влагалища в течение длительного времени без применения антимикробных препаратов. Назначение капсул Дуожиналь® по 10 дней каждый месяц в течение полугодия позволит сохранить нормальную микрофлору влагалища и снизить частоту ВЗОМТ и хронических форм течения заболеваний. При этом короткий базовый курс (15 дней) за счет уникального синергизма лактобактерий обеспечивает уменьшение выраженности симптомов интимного дискомфорта и улучшение состояния вагинальной микробиоты по критериям Nugent [38].

Кроме того, капсулы Дуожиналь® согласно инструкции разрешены к применению при беременности и в период грудного вскармливания [34], что открывает новые возможности профилактики инфекционных осложнений в акушерстве.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, столкнувшись с антибиотикорезистентностью и войдя в постантибиотиковую эру, врачебное сообщество постепенно приходит к осознанию определяющей роли микробиома человека в сохранении и поддержании его здоровья. И репродуктивное здоровье женщины не является исключением. Использование пробиотических *Lactobacillus spp.* для профилактики вагинальных инфекций к настоящему времени имеет хорошую доказательную базу. Накопленный опыт показывает, что разные штаммы отличаются по терапевтическим возможностям, и задача врача — правильно выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат, отвечающий современным требованиям. ▲

## Литература

1. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021.
2. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит — субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014;1:104–109.
3. Abdelmaksoud A.A., Koparde V.N., Sheth N.U. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria. *Microbiology*. 2016;162(3):466–475. DOI: 10.1099/mic.0.000238.
4. Blaser M.J. The microbiome revolution. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4162–4165. DOI: 10.1172/JCI78366.
5. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15163–15176. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
6. Ogunrinola G.A., Oyewale J.O., Oshamika O.O., Olasehinde G.I. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol*. 2020;2020:8045646. DOI: 10.1155/2020/8045646.
7. Perez-Muñoz M.E., Arrieta M.C., Ramer-Tait A.E., Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome*. 2017;5(1):48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
8. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. (Electronic resource.) URL: [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID\\_Treatment\\_Guidelines-Europe2015v5.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf) (access date: 09.11.2022).
9. Духин А.О., Любешкина В.А., Тараскина Е.В. Хронические воспалительные заболевания органов малого таза: Контраверсии сегодняшнего дня. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2013;5:201–209.
10. Чертовский М.Н., Кулинич М.Н. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии. *Acta Biomedica Scientifica*. 2013;(2(2)):83–86.
11. Манухин И.Б., Фириченко С.В., Смирнова С.О., Вученович Ю.Д. Микробиота влагалища. Диагностика, влияние на здоровье женщины и коррекция нарушений: учеб. пособие. М.: Главпринт; 2015:61–62.
12. Sharma H., Tal R., Clark N.A. et al. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Reprod Med*. 2014;32(1):43–49. DOI: 10.1055/s-0033-1361822.
13. Walther-António M.R., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med*. 2016;8(1):122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y.
14. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.
15. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: МИА; 2012.
16. Бондаренко К.Р., Озолина Л.А., Бондаренко В.М., Шпирко В.О. Особенности влагалищной микроэкологии в период гестации (обзор литературы). Вестник РГМУ. 2014;4:6–11.
17. Ардатская М.Д. Пробиотики, пребиотики и метабиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника. Медицинский совет. 2015;13:94–99. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-94-99.
18. Harper A., Vijayakumar V., Ouwehand A.C. et al. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:596166. DOI: 10.3389/fcimb.2020.596166.
19. Бондаренко В.М., Бондаренко К.Р., Рыбальченко О.В., Озолина Л.А. Особенности микросистемы при бактериальном вагинозе и возможность ее регуляции с помощью пробиотиков. Лечение и профилактика. 2014;2:17–27.
20. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Пробиотики в комплексном лечении кандидозного вульвовагинита. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2007;4:14–20.
21. Bertuccini L., Russo R., Losi F., Superti F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2017;30(2):163–167. DOI: 10.1177/0394632017697987.
22. Новикова С.В., Логутова Л.С., Игнатъева М.А. Клиническая оценка эффективности и безопасности применения препарата вагилак для лечения бактериального вагиноза у беременных. Медицинский совет. 2018;13:90–94. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-90-94.



23. Сняжкова А.А., Шипицына Е.В., Будилова О.В. и др. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68(2):59–70. DOI: 10.17816/JOWD68259-70.
24. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Шадрова П.А. Современный взгляд на инфекционный фактор и возможные патогенетические механизмы ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции.* 2020;26(3):23–30. DOI: 10.17116/gerpro20202603123.
25. Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Ордианц И.М. и др. Эффективность восстановления вагинальной микробиоты после противомикробной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных (по результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного сравнительного исследования). *PMЖ. Мать и дитя.* 2021;4(3):192–200. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200.
26. Wickens K.L., Barthow C.A., Murphy R. et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2017;117(6):804–813. DOI: 10.1017/S0007114517000289.
27. Barthow C., Wickens K., Stanley T. et al. The probiotics in pregnancy study (PIP Study) rationale and design of a double-blind randomized controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy childbirth.* 2016;16(1):133. DOI: 10.1186/s12884-016-0923-y.
28. Slykerman R.F., Hood F., Wickens K. et al. Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine.* 2017;24:159–165. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.
29. Amabebe E., Anumba D.O.C. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front Immunol.* 2020;11:2184. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02184.
30. Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Микроэкология влагалища. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. М: ВУНМЦ Минздрава России; 1999.
31. De Alberti D., Russo R., Terruzzi F. et al. *Lactobacilli* vaginal colonisation after oral consumption of Respecta® complex: a randomised controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(4):861–867. DOI: 10.1007/s00404-015-3711-4.
32. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M. et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD010496. DOI: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.
33. Munoz-Barreno A., Cabezas-Mera F., Tejera E., Machado A. Comparative effectiveness of treatments for bacterial vaginosis: a network meta-analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(8):978. DOI: 10.3390/antibiotics10080978.
34. Инструкция по применению биологически активной добавки Дюожиналь® (Электронный ресурс.) URL: <https://www.vidal.ru/drugs/duogonal> (дата обращения: 11.09.2022).
35. Todorov S.D., Furtado D.N., Saad S.M., Gombossy de Melo Franco B.D. Bacteriocin production and resistance to drugs are advantageous features for *Lactobacillus acidophilus* La-14, a potential probiotic strain. *New Microbiol.* 2011;34(4):357–370. PMID: 22143809.
36. Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes.* 2019;10(1):19–26. DOI: 10.3920/BM2018.0075.
37. Russo R., Superti F., Karadja E., De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses.* 2019;62(4):328–335. DOI: 10.1111/myc.12883.
38. Russo R., Edu A., De Seta F. Study on the effects of an oral *Lactobacilli* and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(1):139–145. DOI: 10.1007/s00404-018-4771-z.
39. Abdelmaksoud A.A., Koparde V.N., Sheth N.U. Comparison of *Lactobacillus crispatus* isolates from *Lactobacillus*-dominated vaginal microbiomes with isolates from microbiomes containing bacterial vaginosis-associated bacteria. *Microbiology.* 2016;162(3):466–475. DOI: 10.1099/mic.0.000238.
40. Blaser M.J. The microbiome revolution. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4162–4165. DOI: 10.1172/JCI78366.
41. Tojo R., Suárez A., Clemente M.G. et al. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(41):15163–15176. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
42. Ogunrinola G.A., Oyewale J.O., Oshamika O.O., Olasehinde G.I. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. *Int J Microbiol.* 2020;2020:8045646. DOI: 10.1155/2020/8045646.
43. Perez-Muñoz M.E., Arrieta A.E., Walter J. A critical assessment of the "sterile womb" and "in utero colonization" hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome. *Microbiome.* 2017;5(1):48. DOI: 10.1186/s40168-017-0268-4.
44. European Guideline for the Management of Pelvic Inflammatory Disease. (Electronic resource.) URL: [http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID\\_Treatment\\_Guidelines-Europe2015v5.pdf](http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2015/PID_Treatment_Guidelines-Europe2015v5.pdf) (access date: 09.11.2022).
45. Dukhin A.O., Luybeshkina V.A., Taraskina E.V. Chronic pelvic inflammatory disease: controversial issues. *RUDN Journal of medicine.* 2013;5:201–209 (in Russ.).
46. Chertovskih M.N., Kulinich S.I. Optimization of the pregravidal examination of patients with unsuccessful programs of assisted reproductive technology (patients with infertility). *Acta Biomedica Scientifica.* 2013;(2(2)):83–86 (in Russ.).
47. Manukhin I.B., Firichenko S.V., Smirnova S.O., Vuchenovich Yu.D. Vaginal microbiota. Diagnosis, impact on women's health and correction of disorders: Textbook. M.: Glavprint; 2015:61–62 (in Russ.).
48. Sharma H., Tal R., Clark N.A. et al. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Reprod Med.* 2014;32(1):43–49. DOI: 10.1055/s-0033-1361822.
49. Walther-António M.R., Chen J., Multinu F. et al. Potential contribution of the uterine microbiome in the development of endometrial cancer. *Genome Med.* 2016;8(1):122. DOI: 10.1186/s13073-016-0368-y.
50. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.
51. Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: MIA; 2012 (in Russ.).
52. Bondarenko K.R., Ozoliny L.A., Bondarenko V.M., Shpirko V.O. Features of Vaginal Microecosystem in Gestational Period: a Literature Review. *Bulletin of RSMU.* 2014;(4):6–11 (in Russ.).
53. Ardatskaya M.D. Probiotics, prebiotics and metabiotics in the management of microecological bowel disorders. *Medical Council.* 2015;(13):94–99 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-13-94-99.
54. Harper A., Vijayakumar V., Ouwehand A.C. et al. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;10:596166. DOI: 10.3389/fcimb.2020.596166.
55. Bondarenko V.M., Bondarenko K.R., Rybalchenko O.V., Ozoliny L.A. Features of the microsystem in bacterial vaginosis and the possibility of its regulation with the help of probiotics. *Treatment and Prevention.* 2014;2:17–27 (in Russ.).
56. Tikhomirov A.L., Oleinik Ch.G. Probiotics in the complex treatment of vulvovaginal candidiasis. *Effective Pharmacotherapy.* 2007;4:14–20 (in Russ.).
57. Bertuccini L., Russo R., Losi F., Superti F. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus* on bacterial vaginal pathogens. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017;30(2):163–167. DOI: 10.1177/0394632017697987.
58. Novikova S.V., Logutova L.S., Ignatyeva M.A. Clinical evaluation of the efficacy and safety of the use of vagilac to treat bacterial vaginosis in pregnancy. *Medical Council.* 2018;(13):90–94 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-90-94.
59. Snyakova A.A., Shipitsyna E.V., Budilovskaya O.V. et al. Anamnestic and microbiological predictors of miscarriage. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(2):59–70 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68259-70.
60. Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R., Shadrova P.A. Current view on infectious factor of early reproductive losses and possible pathogenetic mechanisms. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(3):23–30 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20202603123.

25. Radzinskiy V.E., Manukhin I.B., Ordiyants I.M. et al. Efficacy of normalization of vaginal microbiota after antimicrobial treatment for bacterial vaginosis and bacterial vaginosis in pregnant women (results of the multicenter prospective non-interventional comparative study). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):192–200 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200.
26. Wickens K.L., Barthow C.A., Murphy R. et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2017;117(6):804–813. DOI: 10.1017/S0007114517000289.
27. Barthow C., Wickens K., Stanley T. et al. The probiotics in pregnancy study (PIP Study) rationale and design of a double-blind randomized controlled trial to improve maternal health during pregnancy and prevent infant eczema and allergy. *BMC Pregnancy childbirth*. 2016;16(1):133. DOI: 10.1186/s12884-016-0923-y.
28. Slykerman R.F., Hood F., Wickens K. et al. Probiotic in Pregnancy Study Group. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine*. 2017;24:159–165. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013.
29. Amabebe E., Anumba D.O.C. Female Gut and Genital Tract Microbiota-Induced Crosstalk and Differential Effects of Short-Chain Fatty Acids on Immune Sequelae. *Front Immunol*. 2020;11:2184. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02184.
30. Korshunov V.M., Volodin N.N., Efimov B.A. et al. Microecology of the vagina. Correction of microflora in vaginal dysbacteriosis. M: VUNMTs of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1999 (in Russ.).
31. De Alberti D., Russo R., Terruzzi F. et al. Lactobacilli vaginal colonisation after oral consumption of Respecta® complex: a randomised controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(4):861–867. DOI: 10.1007/s00404-015-3711-4.
32. Xie H.Y., Feng D., Wei D.M. et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD010496. DOI: 10.1002/14651858.CD010496.pub2.
33. Munoz-Barreno A., Cabezas-Mera F., Tejera E., Machado A. Comparative effectiveness of treatments for bacterial vaginosis: a network meta-analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(8):978. DOI: 10.3390/antibiotics10080978.
34. Instructions for use of the biologically active additive Duogynal® (Electronic resource.) URL: <https://www.vidal.ru/drugs/duogynal> (access date: 11.09.2022) (in Russ.).
35. Todorov S.D., Furtado D.N., Saad S.M., Gombossy de Melo Franco B.D. Bacteriocin production and resistance to drugs are advantageous features for *Lactobacillus acidophilus* La-14, a potential probiotic strain. *New Microbiol*. 2011;34(4):357–370. PMID: 22143809.
36. Russo R., Karadja E., De Seta F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. *Benef Microbes*. 2019;10(1):19–26. DOI: 10.3920/BM2018.0075.
37. Russo R., Superti F., Karadja E., De Seta F. Randomised clinical trial in women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: Efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2019;62(4):328–335. DOI: 10.1111/myc.12883.
38. Russo R., Edu A., De Seta F. Study on the effects of an oral lactobacilli and lactoferrin complex in women with intermediate vaginal microbiota. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(1):139–145. DOI: 10.1007/s00404-018-4771-z.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Минкина Галина Николаевна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7594-6277.

**Бондаренко Карина Рустамовна** — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4147-1151.

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

**Солтыс Полина Александровна** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1911-5372.

**Контактная информация:** Селихова Марина Сергеевна, e-mail: [selichovamarina@yandex.ru](mailto:selichovamarina@yandex.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 26.09.2022.

**Поступила после рецензирования** 19.10.2022.

**Принята в печать** 14.11.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Galina N. Minkina** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7594-6277.

**Karina R. Bondarenko** — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4147-1151.

**Marina S. Selikhova** — Dr. Sc. (Med.), 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.

**Polina A. Soltys** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1911-5372.

**Contact information:** Marina S. Selikhova, e-mail: [selichovamarina@yandex.ru](mailto: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** 26.09.2022.

**Revised** 19.10.2022.

**Accepted** 14.11.2022.



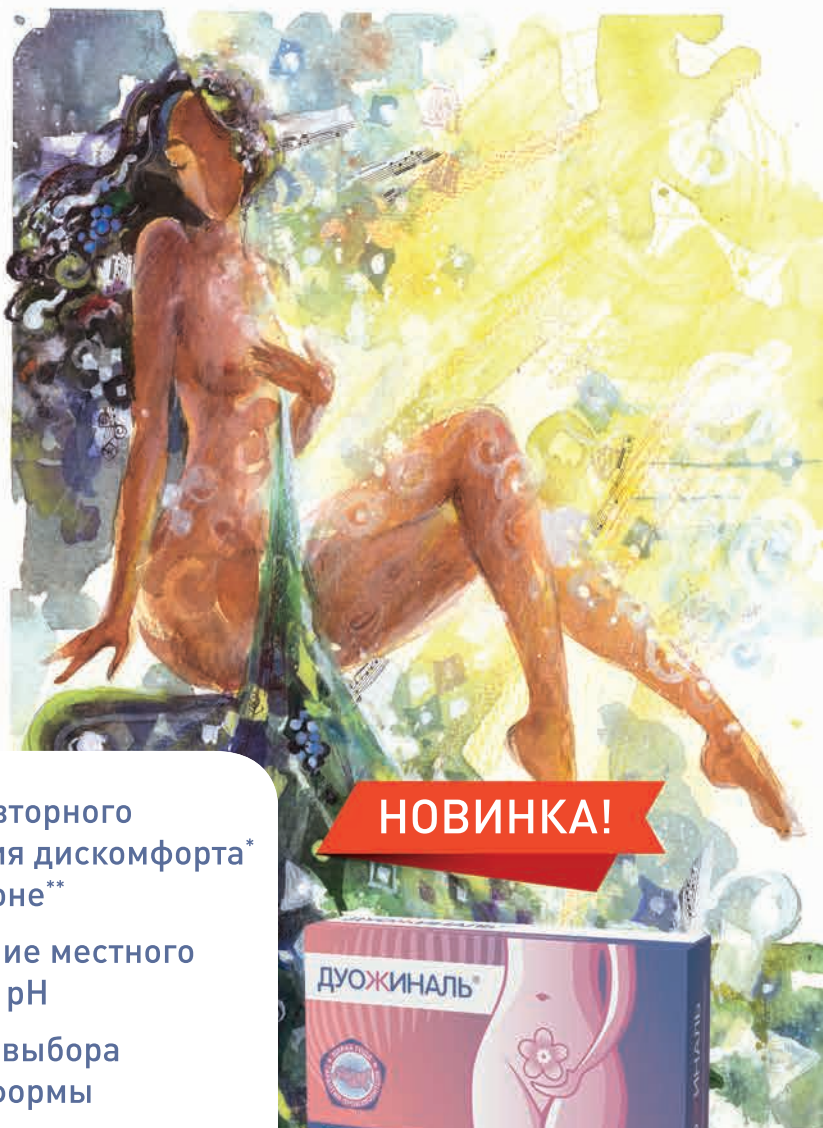
# ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВОССТАНОВЛЕНИЮ И ЗАЩИТЕ ЖЕНСКОГО ИНТИМНОГО ЗДОРОВЬЯ



Интравагинальные капсулы.  
Lactobacillus casei rhamnosus



Пероральные капсулы, лактобактерии  
L. rhamnosus HN001, L. acidophilus La-14



**НОВИНКА!**

- Защита от повторного возникновения дискомфорта\* в интимной зоне\*\*
- Восстановление местного иммунитета и pH
- Возможность выбора комфортной формы выпуска

Направленное местное действие



Привычная пероральная форма

\*Интимный дискомфорт, вызванный бактериальным вагинозом и вульвовагинальным кандидозом; \*\*Свойства относятся к комбинации лактобактерий Lactobacillus acidophilus LA-14 и Lactobacillus rhamnosus HN001, входящих в состав Дуожиналя и лактобактерий LCR, входящих в состав Лактожиналя; Инструкция по медицинскому применению к препарату Лактожиналь; Листок вкладыш к БАД Дуожиналь; R. Russo and F. De Seta Beneficial Microbes, (2019); 10(1): 19-26 DOI: 10.3920/BM2018.0075; R. Russo, E. Karadjic Mycoses, (2019); 62:328-335; DOI: 10.1111/myc.12883; Davide De Alberti, Rosario Russo, Fabio Terruzzi, Vincenzo Nobile, Arthur C. Arch Gynecol Obstet (2015) 292:861-867 DOI 10.1007/s00404-015-3711-4; Rosario Russo, Antoine Edu, Francesco. De Archives of Gynecology and Obstetrics (2018) https://doi.org/10.1007/s00404-018-4771-z; Провоторова Т. В. Российский вестник акушера-гинеколога, №4, 2014, стр. 87-94.; Радзинский В. Е., Манухин И. Б., РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4 (3); Манухин И. Б. Акушерство и гинекология № 12/2018. С.104-112.

Узнайте больше на сайте ДуОЛакт.рф



ООО «Безен Хелскеа РУС». Россия, 123022,  
г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13.  
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68.  
www.безен.рф

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНОЙ  
И ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



IX Общероссийский  
конференц-марафон

16–18 февраля 2023 года  
Санкт-Петербург



ОЧНО

**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:**  
от прегравидарной подготовки  
к здоровому материнству и детству

2023

Отель «Санкт-Петербург»  
(Пироговская наб., д. 5/2)

**ПРИГЛАШАЕМ  
К УЧАСТИЮ!**



РУДН



МАРС



ИПМ

StatusPraesens  
*profmedia*



spnavigator



+7 (495) 109 2627, 8 (800) 600 3975



ova@praesens.ru



praesens.ru



praesens



praesens\_neo

**ПОДРОБНЕЕ**



praesensaig



praesensneo

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319

## Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, О.А. Громова<sup>2</sup>, А.С. Духанин<sup>1</sup>, З.Х. Кумыкова<sup>3</sup>,  
Е.В. Шереметьева<sup>4</sup>, Г.И. Табеева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия

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

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ Эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Нарушения репродуктивных функций связаны с метаболическими нарушениями, особенностями питания и образа жизни, в связи с чем в последнее время активно изучается применение различных витаминов и витаминоподобных веществ, в том числе инозитола, у пациенток с нарушением репродуктивных функций и метаболическими нарушениями. Применение инозитола может быть рекомендовано в рамках добавления к основной патогенетической терапии у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом и служить дополнительным вариантом в попытках сохранения фертильности и активации овариальной функции у юных пациенток со сниженным овариальным резервом. Миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) являются стереоизомерами инозитола, проявляющими максимальную метаболическую активность. Правильное соотношение МИ и ДХИ определяет здоровое состояние органов или тканей, в то время как дисбаланс уровней инозитолов или их истощение могут стать причиной различных заболеваний. Комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой представляет собой оригинальное негормональное средство для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы, а также углеводного и липидного обмена. Кроме того, применение этой комбинации следует рассматривать в качестве перспективной альтернативы коррекции метаболических нарушений у женщин в перименопаузе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** репродуктивная функция, метаболизм, инозитол, миоинозитол, D-хироинозитол, синдром поликистозных яичников, овариальный резерв, менопауза, метаболический синдром, марганец, фолиевая кислота.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Громова О.А., Духанин А.С. и др. Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):309–319. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319.

## Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects

Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, O.A. Gromova<sup>2</sup>, A.S. Dukhanin<sup>1</sup>, Z.Kh. Kумыkova<sup>3</sup>,  
E.V. Sheremetyeva<sup>4</sup>, G.I. Tabeeva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Alterations in reproductive functions are associated with metabolic disorders, eating habits and lifestyle. In this context, a growing body of research is currently focused on the use of various vitamins and vitamin-like substances, such as inositol, in female patients with alterations in reproductive functions and metabolic disorders. Co-administration of inositol with pathogenetic therapy can be recommended to women of reproductive age with metabolic syndrome, as an additional option for preserving fertility and activating ovarian functions in young female patients with diminished ovarian reserve. Myoinositol and D-chiroinositol are inositol stereoisomers demonstrating the highest metabolic activity. The beneficial ratio of Myoinositol (MI) to D-chiroinositol (DCI) ensures the healthy state of organs and tissues, while a misbalance or depletion of inositol levels can cause various diseases. Combination of MI and DCI in a 5:1 ratio with manganese and folic acid is an original non-hormonal formula designed to improve functional state of the female reproductive system as well as carbohydrate and lipid metabolism. In addition, this combination should be considered as a promising alternative for the management of metabolic disorders in perimenopausal women.

**KEYWORDS:** reproductive function, metabolism, inositol, myoinositol, D-chiroinositol, polycystic ovary syndrome, ovarian reserve, menopause, metabolic syndrome, manganese, folic acid.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Gromova O.A., Dukhanin A.S. et al. Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):309–319 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что нарушения репродуктивных функций связаны с метаболическими нарушениями, особенностями питания и образа жизни, в связи с чем в последнее время активно изучается применение различных витаминов и витаминоподобных веществ, в том числе инозитола. Молекула инозитола имеет 9 стереоизомеров, каждый из которых обладает собственным фармакологическим профилем и является вторичным мессенджером сигналов гормонов. При участии акушеров-гинекологов, клинических фармакологов, эндокринологов рассмотрим особенности применения стереоизомеров инозитола в различных клинических ситуациях и в комбинации с различными лекарственными средствами или витаминами.

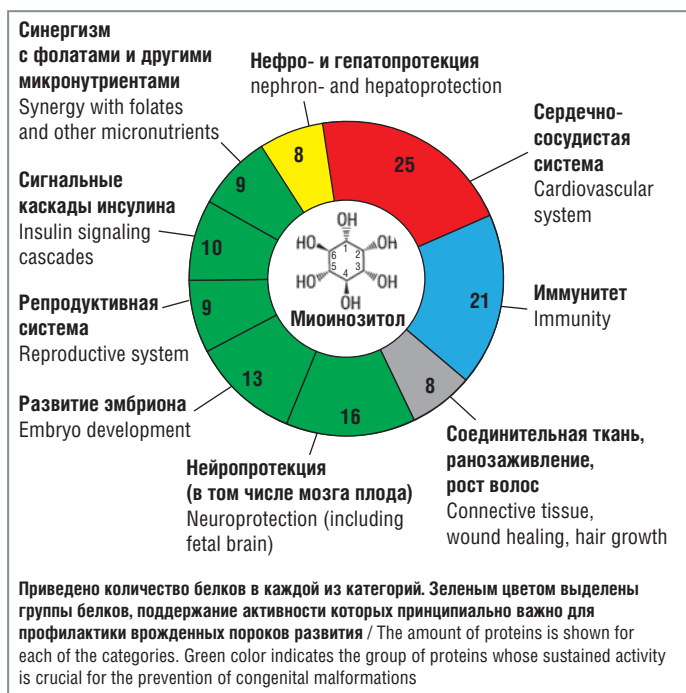
## О.А. Громова «Клиническая фармакология. Синергизм D-хироинозитола и миоинозитола»

Инозитол (инозит, «витамин юности», витамин B<sub>8</sub>) открыл в 1848 г. немецкий химик Юстус фон Либих, выделивший инозитол из проростков пшеницы. Миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) — это 2 из 9 изомеров инозитола, которые образуются после эпимеризации гидроксильных групп инозитола. Только этим 2 изомерам из 9 уделяется наибольшее внимание, поскольку они проявляют максимальную метаболическую активность. Фермент эпимераза конвертирует МИ в ДХИ и обратно. На сегодняшний день МИ гораздо более изучен (более 40 000 публикаций), чем ДХИ (322 публикации).

Анализ 120 миоинозитол-зависимых белков протеома человека показал, что более половины этих белков участвуют в работе сердечно-сосудистой системы, системы иммунитета, в поддержании структуры соединительной ткани, в метаболизме сахаров и в поддержании функционирования центральной нервной системы (включая нейротрофические и нейропротективные эффекты). Белки, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола, играют важную роль в различных физиологических процессах [1].

Миоинозитол влияет на процессы роста эмбриона. Фермент инозитол 1,3,4-трифосфат 5/6-киназа (ген *Itpk1*) является ключевым регуляторным ферментом синтеза сигнальной молекулы инозитол гексакисфосфата (IP<sub>6</sub>) — внутриклеточной сигнальной молекулы, участвующей в регуляции ионных каналов, транспорте нутриентов и строительных материалов через клеточную мембрану (эндоцитоз, экзоцитоз), транскрипции и репарации ДНК [2]. При делеции/инактивации гена *Itpk1* в эмбрионах животных часто обнаруживали дефекты нервной трубки (ДНТ), осевые дефекты скелета, замедленный рост и повышенную гибель нейронов. Миоинозитол-зависимый фермент *Itpk1* необходим для адекватного развития нервной трубки и профилактики ДНТ [3]. В эксперименте ДХИ был более эффективен, чем МИ в профилактике фолат-резистентных ДНТ у мышей. ДХИ уменьшал риск развития *spina bifida* у мышей на 73–86%, а МИ — только на 53–56% [4]. МИ защищает нейроны от глутамата [1].

Миоинозитол и ДХИ оказывают положительное действие на состояние кожи, волос и ногтей за счет нормализации передачи «инсулиновых» сигналов и поддержки процессов дифференцировки и роста различных типов клеток кожи (кератиноцитов, фибробластов, эпителиоци-



**Рис. 1.** Результаты анализа биологических и физиологических ролей белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола

**Fig. 1.** Results of the assessment of biological and physiological roles of proteins involved in intracellular signal transduction through myoinositol derivatives

тов и т. д.). Воздействие МИ и ДХИ на кожу и ее придатки, в том числе при ранозаживлении, может быть усилено марганцем, который обеспечивает антиоксидантный эффект и улучшает состояние соединительнотканной основы кожи [5]. В области раны электротаксис кератиноцитов осуществляется через миоинозитол-зависимый белок PI3Kγ. Делеция гена *PI3Kγ* уменьшает способность кератиноцитов передвигаться под воздействием электрического поля и нарушает процесс заживления ран [6].

По нашим данным, в плазме крови МИ обнаруживается в концентрации 0,37–0,76 мг/дл (20,6–42,2 мкмоль/л, в среднем 28 мкмоль/л). Выведение МИ с мочой резко возрастает при нарушениях обмена сахаров и при патологии почек. По нашим предварительным данным, пищевая обеспеченность россиян МИ крайне низка (не более 300 мг/сут). Так, при преимущественном питании фастфудом человек потребляет в среднем около 300 мг/сут инозитола. В то же время по нормам, принятым в РФ, МИ должен поступать в организм взрослого человека в количествах от 500 до 1000 мг/сут (от 225 до 1500 мг/сут на 1800 ккал).

У пациенток 18–30 лет с проблемами репродуктивного здоровья на фоне избыточной массы тела (ИМТ > 26 кг/м<sup>2</sup>) и высокого уровня стресса по шкале ИДИКС уровни МИ в крови значительно ниже (менее 24 мкмоль/л, в среднем 16 мкмоль/л) [7].

За последние годы отмечен рост количества исследований ДХИ (в 2016 г. — 20 исследований, в 2022 г. — 322 исследования). Был проведен систематический компьютерный анализ 45 600 публикаций о биологической роли инозитолов методами топологической теории распознавания и системно-биологического анализа белков протеома человека. В ходе систематического анализа литературы



выделены 45 информативных биомедицинских терминов, характерных для публикаций по ДХИ (запрос D-chiroinositol OR D-chiroinositol OR 1D-chiroinositol в базе данных PubMed) по сравнению с публикациями по МИ (статьи, найденные по запросу myoinositol NOT D-chiroinositol NOT D-chiroinositol NOT 1D-chiroinositol). Обмен ДХИ тесно взаимосвязан с такими процессами, как инсулино- и глюкокортикозостойкость, воспаление, метаболизм андрогенов и эстрогенов, созревание ооцитов, нарушения обмена нейротрансмиттеров. Обмен ДХИ и МИ нарушается на фоне инсулинорезистентности (ИР), в том числе у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) [8].

Показано, что ДХИ значительно улучшал метаболизм глюкозы у мышей линии Db/Db с диабетом [9]. У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (СД) существенно увеличивалась суточная экскреция ДХИ с мочой [10]. Важной особенностью ДХИ является его участие в реализации терапевтических эффектов метформина [8].

Дотации ДХИ у пациенток с СПЯ приводят к снижению уровней антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке и улучшению показателей обмена инсулина [11]. Дотации ДХИ (600 мг/сут в течение 6–8 нед.) у женщин с СПЯ и нормальным ИМТ улучшали результаты нагрузочного теста глюкозой ( $p=0,03$ ), снижали уровень сывороточного тестостерона и способствовали восстановлению овуляции [12]. Дотация ДХИ в большей дозе (1200 мг/сут, 6–8 нед.) усиливала действие инсулина у пациенток с СПЯ [13]. Показан синергизм ДХИ с различными микронутриентами, в том числе с фолиевой кислотой и марганцем [8, 14, 15]. Дополнение комбинации МИ + ДХИ фолиевой кислотой и марганцем может повысить эффективность коррекции ИР (в частности, достичь более выраженного снижения повышенного уровня глюкозы) и профилактики пороков развития плода [8]. ДХИ обладает гепатопротективными свойствами [16]: он улучшал секрецию желчных кислот и ослаблял холестаза после перевязки желчных протоков у крыс в исследовании [17].

Дотации ДХИ и МИ способствуют повышению чувствительности клеток к инсулину и нормализации метаболизма андрогенов [8]. ДХИ является важным синергистом МИ в 6 функциональных группах генов. Нутрицевтическая поддержка беременных с ИР, дислипидемией, избыточной массой тела будет наиболее эффективной именно при совместном использовании дотаций МИ и ДХИ [18].

Целесообразно использование препаратов инозитола с определенными соотношениями МИ и ДХИ [8]. В России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс Дикироген (Pizeta Pharma SpA, Италия), включающий 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ (т. е. в соотношении 5:1), фолиевую кислоту (200 мкг) и марганец (5 мг). Важно отметить, что марганец в составе Дикирогена представлен в виде органической соли пироглутамата марганца, характеризующейся хорошими органолептическими свойствами, высокой биодоступностью марганца и низкой токсичностью. С приемом Дикирогена не ассоциировано серьезных нежелательных реакций [8].

## А.С. Духанин «ИНОЗИТОЛЫ: ПО ЗАКОНАМ ФАРМАКОЛОГИИ»

Различают эндогенные инозитолы, которые образуются внутри клетки из глюкозы, и экзогенные инозитолы, т. е. поступающие извне. Принимаемые перорально экзогенные инозитолы, прежде чем проявить свои фармакологические свойства, должны достичь своего места действия внутри клетки.

Физико-химические и фармакокинетические свойства инозитола представлены в базе данных Drugbank. Инозитол обладает очень хорошей растворимостью в воде;  $\log P -2,6$  (практические не проникает в клетки без переносчика). Инозитол всасывается в тонкой кишке [19]. Абсорбция инозитолов опосредована транспортерами/переносчиками, расположенными в апикальной мембране эпителиоцитов; SLC5A3 и SLC5A11, иначе обозначаемыми как SMIT1 и SMIT2 (sodium-myo-inositol co-transporters 1 and 2), SLC2A13 [20, 21]. SMIT1 транспортирует МИ ( $K_{0,5}=0,05$  мМ), аффинность переносчика к глюкозе на 3 порядка (т. е. в 1000 раз) меньше; SMIT2 транспортирует ДХИ и МИ ( $K_{0,5}\approx 0,5$  мМ), но не глюкозу. Таким образом, МИ может поступать в клетку с помощью обоих транспортеров (SMIT1 и SMIT2), ДХИ — только с помощью одного транспортера (SMIT2). Инозитолы — это вторичные мессенджеры гормонального сигнала. Их эффекты реализуются внутри клетки. Вход инозитолов в клетку опосредован всегда транспортером. Для каждого типа клетки характерен свой набор транспортеров: SLC5A11 (SMIT2), SLC5A3 (SMIT1), SLC2A13 или HMIT (H+/инозитол симпорт). Для клеток репродуктивных органов транспортером инозитола преимущественно является SLC2A13.

Внутриклеточное содержание МИ определяется синтезом *de novo* из глюкозо-6-фосфата, активностью фосфоинозитидного обмена, метаболизмом (перечисленные факторы не зависят от переносчиков), а также поступлением МИ извне с пищей или в составе БАД, выходом (efflux) из клетки, почечной экскрецией/реабсорбцией (факторы зависят от переносчиков).

В продуктах питания инозитол представлен в форме фосфат-производного (инозитол-гексакисфосфат, InsP6, фитиновая кислота), который плохо всасывается. Отщепление фосфатов происходит при участии микробиоты кишечника, однако при ее нарушениях, например после применения антибиотиков, возможно снижение превращения фосфат-производного в инозитол и нарушение его всасывания, что ведет к снижению содержания инозитола [22]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, к снижению содержания инозитола приводят нарушения его биосинтеза и всасывания, возникающие при конкуренции со структурно схожими молекулами, такими как глюкоза. ДХИ может оказывать ингибирующий эффект в отношении абсорбции МИ: при использовании в высоких дозах (6000 мг МИ + 1000 мг ДХИ) ДХИ мог конкурировать с МИ за всасывание с помощью транспортера SMIT2 [23, 24]. Следует обратить внимание на то, что дозы, использованные авторами, были очень высоки; кроме того, существует второй транспортер — SMIT1, с помощью которого осуществляется всасывание МИ. В исследованиях [23, 25] *in vitro* было показано, что глюкоза в концентрации 20 ммоль/л существенно ингибировала поступление инозитола в культуральные клетки, однако в реальной клинической практике такие концентрации глюкозы в крови встречаются только при декомпенсации СД.

Изучены различные пропорции МИ с ДХИ: МИ 1127,5 мг/сут + ДХИ 27,5 мг/сут (40:1), МИ 550 мг/сут + ДХИ 27,5 мг/сут (20:1), МИ 1100 мг/сут + ДХИ 100 мг/сут (10:1), МИ 1000 мг/сут + ДХИ 200 мг/сут (5:1), фолиевая кислота 200 мкг и марганец 5 мг, МИ 1100 мг/сут + ДХИ 300 мг/сут (3:1) [26, 27]. Выбор наиболее эффективной комбинации определяется результатами клинических исследований. Так, соотношение МИ и ДХИ 40:1 принято считать физиологическим [28], однако вывод был сделан на основании результатов фармакокинетических исследований,

в которых участвовали здоровые добровольцы, в течение 15 дней находившиеся на диете, обедненной инозитолом [29]. Таким образом, обоснованием для назначения препарата инозитолов является клиническая база исследований конкретных средств. Не может служить обоснованием для назначения препарата «правильное» соотношение МИ и ДХИ. Наличие в фармацевтическом продукте фолиевой кислоты и микроэлементов, например марганца, обуславливает новые свойства фармацевтического препарата и переводит его в новый ранг за счет явления синергизма. Механизмы реализации эффектов комбинированного препарата отличаются от препарата «чистых инозитолов». Важно учитывать общее количество инозитолов — разовую и суточную дозы, кратность приема, связь с приемом пищи (натощак, во время или сразу после еды); наличие дополнительных нутриентов в препарате (микроэлементы, витамины) и возможность дополнительного приема микронутриентов (например, железа), сочетанной лекарственной терапии. Только в клинических исследованиях с участием пациентов с различной сопутствующей патологией можно установить оптимальное соотношение МИ и ДХИ в препарате.

### **З.Х. Кумыкова «Перспективы применения инозитолов у детей и подростков»**

Интерес научного сообщества к применению инозитола, особенно в области гинекологии и эндокринологии, возник только в последние 20 лет. Внутриклеточные эффекты МИ и ДХИ хорошо изучены. МИ активирует внутриклеточное перемещение транспортера глюкозы GLUT4 к клеточной мембране, обеспечивая поступление глюкозы внутрь клетки, и ингибирует аденилатциклазу, снижая образование свободных жирных кислот из жировой ткани. Ткани с высоким уровнем потребления глюкозы (мозг, сердце и яичники) содержат большое количество МИ. При стимуляции инсулином тканеспецифического фермента эпимеразы МИ конвертируется в ДХИ. Эта реакция позволяет каждому органу и каждому виду ткани регулировать физиологическое соотношение между МИ и ДХИ для обеспечения нормальных метаболических процессов и физиологического состояния. ДХИ стимулирует гликогенсинтазу, поэтому его концентрация высока в тканях, депонирующих гликоген (печень и скелетные мышцы) [30, 31].

Яичники характеризуются определенным соотношением МИ и ДХИ, поддерживающим их нормальное функциональное состояние. Концентрации МИ в репродуктивных органах женщины значительно выше концентраций ДХИ и имеют ключевое значение для здоровья яичников. В то же время высокая концентрация ДХИ у здоровых женщин, наоборот, способна негативно влиять на качество ооцитов и бластоцист [32]. МИ и ДХИ оказывают непосредственное, но противоположное влияние на уровень андрогенов и эстрогенов в организме. ДХИ дозозависимо уменьшает экспрессию гена ароматазы, участвующей в стероидогенезе в клетках гранулезы яичников, а также снижает экспрессию генов расщепления боковой цепи цитохрома P450. МИ является вторичным мессенджером фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который напрямую стимулирует ароматазу, индуцируя конвертацию андрогенов в эстрогены, и созревание фолликулов, непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе, регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует ФСГ-индуци-

рованную выработку АМГ, играет ключевую роль в развитии и транспортировке зрелых ооцитов, а также положительно влияет на качество эмбрионов. Нарушение физиологического соотношения МИ и ДХИ может возникнуть вторично на фоне применения некоторых лекарственных препаратов (противосудорожные средства, препараты лития) в результате нарушения абсорбции в кишечнике.

В отличие от большинства тканей яичники могут сохранять нормальную чувствительность к инсулину, даже несмотря на наличие системной ИР. Яичники никогда не становятся инсулинорезистентными, и поэтому компенсаторная гиперинсулинемия чрезмерно стимулирует активность эпимеразы яичников, вызывая избыточный синтез ДХИ за счет конвертации из МИ. Только в яичниках при ИР происходит увеличение содержания ДХИ и снижение МИ [22]. В результате возникающее нарушение соотношения МИ и ДХИ в яичниках может участвовать в патогенезе СПЯ у пациенток с ИР. Было показано, что в яичниках здоровых женщин количество МИ существенно превышает количество ДХИ, достигая соотношения примерно 70–100:1 в нормальных гомеостатических условиях, в то время как у больных СПЯ это соотношение характеризуется специфическим истощением МИ и перегрузкой ДХИ и снижается до значения 0,2:1. Теория «парадокса яичников» объясняет, почему употребление ДХИ в высоких дозах (>1200 мг) и в течение длительного времени (более 3 мес.) не дает выраженных результатов в лечении СПЯ.

В сравнительном исследовании применение комбинации МИ и ДХИ в сравнении с метформином показало лучшие результаты в отношении длительности менструального цикла, появления регулярных менструаций и выраженности гирсутизма у женщин с СПЯ. Эффекты метформина в улучшении действия инсулина у пациенток этой категории достигаются именно благодаря высвобождению ДХИ-содержащего инозитолфосфогликана [33]. В открытом проспективном исследовании действия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (этинилэстрадиол 30 мкг + дроспиренон 3 мг), МИ (4 г МИ, 400 мкг фолиевой кислоты) или их сочетанного приема у девочек-подростков было показано, что у получавших КОК масса тела и ИМТ увеличивались, у получавших МИ эти показатели уменьшались, а у пациенток, принимавших КОК и МИ, масса тела и ИМТ существенно не изменялись. У пациенток, получавших КОК, не было выявлено существенных изменений концентраций С-пептида, инсулина и НОМА-IR, у пациенток из групп МИ и МИ+КОК было выявлено существенное снижение указанных параметров [34]. Для лечения СПЯ у более молодых пациенток (от 13 до 16 лет) следует оценить применение МИ вместо КОК. Такой подход способствует поддержанию нормальной массы тела, ИМТ, обеспечивает улучшение метаболических параметров и помогает избежать или отложить терапию в подростковом возрасте и у молодых женщин. МИ может представлять собой безопасный и функциональный метод ведения младших подростков с СПЯ с помощью немедикаментозного подхода. Подростки старшего возраста (от 17 до 19 лет) чаще всего получают КОК как для предотвращения нежелательной беременности, так и для противодействия симптомам СПЯ. В этом контексте введение МИ в сочетании с КОК препятствует увеличению массы тела и ИМТ, вызванному приемом КОК.

Инозитолы являются одними из передовых средств, которые применяются у девочек-подростков с ожирением, поскольку инозитолы оказывают антиоксидантный эффект, снижают оксидативный стресс, стимулируют клетки поджелудочной железы, активируют транспортер глюкозы GLUT4, увеличивают чувствительность к инсулину, снижают запас жира в адипоцитах, что в итоге приводит к нормализации уровня глюкозы [35].

Важную проблему представляет собой преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ). Распространенность ПНЯ в популяции составляет от 1 до 4%. Наиболее часто диагностируется в 3-й или 4-й декадах жизни. Частота выявления у девочек-подростков выражается соотношением 1:10 000. Наиболее частая причина ПНЯ в этой возрастной группе — генетические аномалии. Вирусные заболевания и факторы окружающей среды могут влиять на функцию фолликулов и вызывать скрытую ПНЯ. Рост частоты ятрогенной ПНЯ у детей наблюдается в связи с ростом выживаемости после лечения онкологических заболеваний. Согласно рекомендациям ESHRE (2016) нет никаких вмешательств, которые бы достоверно повышали активность яичников, и не существует превентивных мер в отношении развития ПНЯ. Особенности клинических проявлений ПНЯ в подростковом возрасте являются отсутствие у большинства девочек вазомоторных симптомов и вульвовагинальной атрофии. Отмечаются задержка полового развития, вторичная аменорея, рецидивирующие функциональные кисты, аномальные маточные кровотечения. Критически важным является понимание механизмов активации и начального фолликулярного роста, когда количество и качество ооцитов еще не определены окончательно. При снижении количества примордиальных фолликулов менее 1000 регулярной активации фолликулов и их рекрутирования далее не происходит, что приводит к ановуляции и аменорее, делая пациенток с ПНЯ резистентными к стимуляции яичников. В настоящее время предложено 2 пути возможного решения проблемы ПНЯ: овариальная фрагментация, при которой подавляется сигнальный Hippo-путь и рост остаточных, «спящих» фолликулов, и стимуляция фосфатидилинозитол-3-киназного пути (PI3K-akt-FOXO3), которая активирует «спящие» фолликулы. Комбинация указанных методов в активации яичников *in vitro* посредством аутопересадки овариальной ткани приводит к успешному росту фолликулов. Применение инозитола может служить дополнительным вариантом в попытках сохранения фертильности и активации овариальной функции у юных пациенток со сниженным овариальным резервом.

Таким образом, установлены существенные функциональные различия у стереоизомеров инозитола, несмотря на схожесть химической структуры. Назначение ДХИ в клинической практике должно осуществляться с учетом особенностей пациентки. Правильное соотношение МИ и ДХИ определяет здоровое состояние органов или тканей, в то время как дисбаланс уровней инозитола или его истощение могут стать причиной различных заболеваний. Восстановление физиологического соотношения инозитола или строго контролируемое изменение этого соотношения можно считать разумными подходами к достижению терапевтического эффекта при различных патологических состояниях.

## Е.В. ШЕРЕМЕТЬЕВА «МЕСТО ИНОЗИТОЛОВ В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ ЖЕНЩИНЫ»

С глобальным распространением ожирения метаболический синдром (МС) стал одной из основных проблем общественного здравоохранения [36]. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ). Основным признаком МС — центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительными критериями являются: АГ (АД  $\geq$  140/90 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов (ТГ) ( $\geq$  1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП, нарушенная гликемия натощак (НГН) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq$  6,1 и  $<$  7 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при пероральном глюкозотолерантном тесте составляет менее 7,8 ммоль/л, комбинированное НГН / нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак  $\geq$  6,1 и  $<$  7 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при пероральном глюкозотолерантном тесте  $\geq$  7,8 и  $<$  11,1 ммоль/л.

На протяжении всей жизни женщины МС влияет на гипоталамо-гипофизарную ось. При МС наблюдается повышение уровня инсулина в крови, что ведет к подавлению синтеза глобулина, связывающего половые гормоны в печени, и повышению выработки яичниковых андрогенов; отмечается усиление ароматизации андрогенов в периферической жировой ткани, которое ведет к повышению уровней эстрогенов в крови; гиперандрогения приводит к апоптозу клеток гранулезы яичников; периферическая конверсия андрогенов в эстрогены подавляет секрецию гонадотропинов [37, 38]. МС с ожирением ассоциируется со снижением уровня АМГ, повышением уровня СРБ в фолликулярной жидкости, что указывает на наличие прямого эффекта МС у женщин в отношении микросреды овариальных фолликулов и является маркером воспаления и оксидативного стресса [39].

У каждой 5-й женщины репродуктивного возраста при повышенных значениях ИМТ/ОТ/ИР встречается олигоменорея. Самая значимая взаимосвязь с олигоменореей была установлена для ОТ [40]. Относительный риск хронической ановуляции, ведущей к бесплодию, был значимо выше у женщин с ИМТ  $>$  23,9 кг/м<sup>2</sup>. Повышенный ИМТ у пациенток в возрасте 18 лет является прогностическим фактором ановуляторного бесплодия вне зависимости от наличия СПЯ.

Главными целями лечения больных с МС следует считать: снижение массы тела, достижение хорошего метаболического контроля, оптимальный уровень АД, предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений. МС должен рассматриваться как преморбидное состояние [41].

Краеугольным камнем лечения МС являются: немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела; изменение стереотипов питания; отказ от вредных привычек; повышение физической активности — т. е. формирование здорового образа жизни.

Последние годы активно изучается роль инозитолов в борьбе с метаболическим «нездоровьем» человека, в том числе у женщин репродуктивного возраста.



Инозитолы рассматриваются в литературе последних десятилетий как один из возможных терапевтических компонентов. Основной функцией инозитолов (особенно МИ и ДХИ) является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста, катехоламинов и др. МИ является важным синергистом фолатов и других витаминов (В<sub>5</sub>, РР) и минералов (кальций, магний). МИ участвует в экспрессии переносчиков глюкозы и поглощении глюкозы клетками, тогда как ДХИ в основном участвует в синтезе и хранении гликогена. Производные МИ (такие как фосфатидинозитолфосфаты) совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей (что приводит к повышению экспрессии транспортера глюкозы), инициируют процессы абсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки, они также необходимы для снижения риска ИР, СД, избыточной массы тела и ожирения.

Миоинозитол и ДХИ присутствуют в яичниках и фолликулярной жидкости и играют роль в передаче сигналов инсулина и развитии фолликулов. В здоровом яичнике баланс между этими двумя изомерами поддерживает нормальную гормональную секрецию и функцию яичников. Эффективность ДХИ в лечении женщин с СПЯ и ожирением связана с улучшением чувствительности тканей к инсулину и улучшением овуляторной функции, снижением концентрации андрогенов в сыворотке крови, снижением АД и концентраций ТГ [13, 42].

Терапия инозитолом (либо МИ + фолиевая кислота, либо МИ + ДХИ + фолиевая кислота) значительно улучшала чувствительность тканей к инсулину, снижала уровни гликозилированного гемоглобина, ХС и ТГ, а также АД (при использовании более 3 мес.).

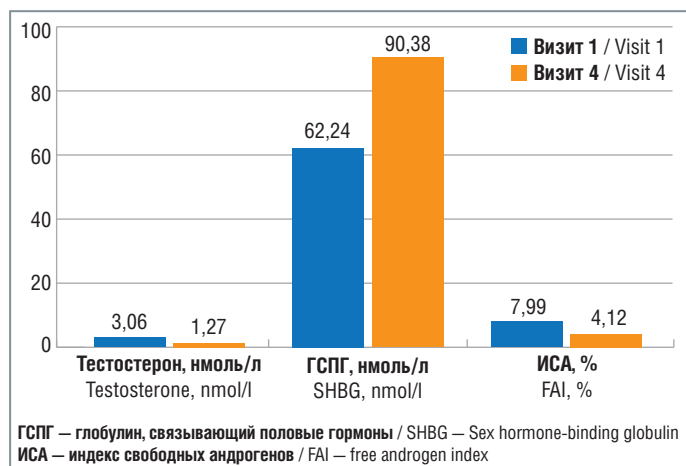
Инозитолы в комбинации с метформином могут работать как синергисты, что позволяет использовать снижение дозы метформина, особенно у пациенток с плохой его переносимостью. Комбинация метформина и инозитолов показала более выраженное снижение НОМА-IR через 3 мес. лечения ( $p=0,03$ ), чем монотерапия метформином. Комбинированное лечение также привело к нормализации менструального цикла, ИМТ, купированию акне и гирсутизма, гормональные параметры улучшились в обеих группах, и уровни были сопоставимы через 3 мес. [44].

С позиции метаболического контроля комбинация МИ и ДХИ более эффективна, чем применение одного МИ, в отношении снижения уровня ХС, ЛПНП, ТГ и индекса НОМА [45, 46].

В исследовании M. Januszewski et al. [26] применение МИ и ДХИ в течение 6 мес. приводило к снижению массы тела, а также к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови, ФСГ, ЛГ, инсулина и значительному увеличению концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

При использовании инозитолов показана значительно более высокая частота наступления овуляции в сравнении с плацебо. В исследовании M. Le Donne et al. [47], а также E. Raffone et al. [48] у 65% пациенток, получавших инозитолы, восстановилась спонтанная овуляция по сравнению с 50% пациенток, получавших метформин.

Необходимо подчеркнуть, что не следует использовать высокие дозы ДХИ из-за возможной конкуренции при всасывании в кишечнике и из-за способности ДХИ



**Рис. 2.** Показатели андрогенного статуса у пациенток на фоне применения средства Дикироген по сравнению с исходными

**Fig. 2.** Androgenic status indicators in female patients during Dikirogen intake vs. those at the baseline

ингибировать ароматазу, что может иметь негативные последствия для овуляторной функции [49]. ДХИ важен и нужен, поскольку установлено, что малые дозы ДХИ (300–600 мг/сут) способствуют восстановлению овуляции, улучшению либидо и повышению чувствительности тканей к инсулину [50].

Применение МИ в исследованиях [51–53] способствовало снижению риска гестационного диабета на 50–67% у женщин с отягощенным семейным анамнезом по СД 2 типа, а также у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

В последние годы активно обсуждается вопрос резистентности к инозитолам. От 25 до 75% женщин могут быть резистентными к лечению инозитолами, причина этого до сих пор не ясна, но может быть связана со степенью выраженности ожирения, ИР и гиперандрогении [54].

В исследовании Т.А. Обоскаловой и соавт. [55] было изучено влияние комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 на показатели андрогенного статуса (рис. 2). Применение Дикирогена в рамках нутрицевтической поддержки у пациенток с СПЯ значимо снижало уровень общего тестостерона и индекса свободных андрогенов (ИСА), способствовало повышению уровня ГСПГ. Было отмечено статистически значимое снижение уровня общего тестостерона и ИСА у женщин при всех фенотипах СПЯ.

В исследовании Ю.Э. Доброхотовой и соавт. [56] добавление средства, содержащего МИ и ДХИ в соотношении 5:1, к КОК у пациенток с СПЯ и избыточной массой тела или ожирением способствовало статистически значимому ( $p<0,05$ ) улучшению показателей липидограммы: снижению уровня общего ХС на 16,9%, ТГ на 15,7%, ХС ЛПНП на 17,8% и увеличению содержания ХС ЛПВП на 28,5%.

В исследовании А.В. Соловьевой и соавт. [57] применение комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 у пациенток с аномальными маточными кровотечениями и овуляторной дисфункцией способствовало нормализации продолжительности и регулярности менструального цикла.

Комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1, марганца и фолиевой кислоты улучшала гликемические и липидные параметры, а также достоверно снижала уровень систолического АД у женщин во II триместре беременности с гестационным СД через 60 дней применения в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [15].

Выбор тактики ведения больных с МС должен быть индивидуальным — в зависимости от степени и типа ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. Основа всего — это персонализированная медицина. Применение инозитолов у женщин репродуктивного возраста с МС является рациональным и может быть рекомендовано в рамках добавления к основной патогенетической терапии.

### **Г.И. ТАБЕЕВА «ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОЗИТОЛОВ У ПАЦИЕНТОК В ПЕРИМENOПАУЗЕ»**

Перименопауза представляет собой период, включающий фазу менопаузального перехода и 1 год после последней менструации (согласно STRAW+10). Гормональные нарушения и менопаузальные симптомы связаны с изменениями сердечно-сосудистой системы независимо от хронологического возраста. Период менопаузального перехода является фактором риска кардиометаболических нарушений (субклинический атеросклероз, увеличение доли висцерального жира, снижение безжировой массы тела, дислипидемия, АГ, ИР). При подозрении на наличие МС или нарушение углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа) рекомендуется проведение 2-часового глюкозотолерантного теста [58]. По данным исследования SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) [59], среди 2512 женщин в перименопаузе МС развивался в 12,8% случаев в течение 5 лет наблюдения, его независимым предиктором был уровень образования. Согласно результатам одноцентрового ретроспективного анализа у женщин в перименопаузе существенно чаще встречаются висцеральное ожирение, МС и неалкогольная жировая болезнь печени [60]. Гормональные изменения, снижение физической активности и основного обмена, генетическая предрасположенность способствуют изменениям композиционного состава тела в фазе менопаузального перехода независимо от хронологического старения. Именно за 2 года до последней менструации начинается ускоренное накопление жировой ткани и снижение мышечной массы, которое продолжается в течение 2 лет в ранней постменопаузе, после чего наступает стадия плато [59, 61]. Висцеральная жировая ткань является источником проатерогенных факторов, увеличивает уровень ангиотензина II, факторов свертывания и воспалительных цитокинов, способствуя развитию хронического воспаления и ИР, что является факторами риска СД 2 типа и ССЗ. Кроме этого, висцеральное ожирение у женщин в постменопаузе увеличивает риск смерти от ССЗ и рака. Женщины с нормальной массой тела и висцеральным ожирением имеют более высокий риск смерти от ССЗ и рака по сравнению с женщинами с нормальной массой тела и без висцерального ожирения, т. е. важен не ИМТ, а количество висцерального жира. Кроме ИМТ, используются следующие методы оценки композиционного состава тела: измерение ОТ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРЭА) и биоимпедансометрия.  $ОТ \geq 80$  см — диагностический критерий абдоминального ожирения. ДРЭА позволяет определить количество общей жировой ткани и мышечной ткани и их распределение, а также количество висцерального жира. Метод обладает большей прогностической ценностью в отношении риска кардиометаболических заболеваний, чем антропометрические показатели. В настоящее время нет общепринятых референсных значений параметров ДРЭА. Согласно рекомендациям Ассоциации клинических эндокринологов и Американского

колледжа эндокринологии (1998) содержание общей жировой ткани более 35% считается критерием ожирения у женщин независимо от возраста [62].

Стратегии ведения женщин с МС в периоде перименопаузы включают изменение образа жизни (коррекция питания и физические нагрузки); гормональную контрацепцию (желательно включающую эстрогены, приближенные к натуральным), при необходимости — предохранение от нежелательной беременности; лечение климактерического синдрома (менопаузальная гормональная терапия — стандартная или низкая доза эстрогенов, альтернативные методы лечения); нутрицевтики (БАД, фитоестрогены, витамины); при необходимости — лечение ожирения (медикаментозное, хирургическое); гиполипидемическую терапию; антигипертензивную терапию; сахароснижающие препараты [58, 63].

В настоящее время обсуждается роль дефицита инозитолов в развитии МС. Известно, что МИ и ДХИ синергично участвуют в метаболизме глюкозы. Влияние МИ на показатели МС у женщин в постменопаузе было продемонстрировано в ряде клинических исследований, срок применения МИ составлял от 6 до 12 мес. [64–66]. В исследовании D. Giordano et al. [64] с участием 80 женщин прием МИ в течение 6 мес. способствовал существенному снижению диастолического АД (-11%), НОМА-индекса (-75%), уровня ТГ (-20%) и повышению уровня ХС ЛПВП (22%) по сравнению с показателями у женщин из группы плацебо.

Комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой (Дикироген) представляет собой оригинальное негормональное средство для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы и углеводного и липидного обмена. Преимуществом данной комбинации является наличие марганца, дефицит которого может наблюдаться у женщин в период менопаузы.

Таким образом, перименопауза является особым периодом в жизни женщины, который сопровождается кардиометаболическими нарушениями, повышенным риском ССЗ, СД и онкопатологии. При подозрении на МС необходимо рекомендовать обследование, включающее оценку композиционного состава тела, АД, липидного профиля, гликемии, и проведение 2-часового глюкозотолерантного теста. С целью устранения проявлений МС следует рекомендовать коррекцию образа жизни, повышение физической активности, при необходимости — консультацию смежных специалистов: кардиолога, эндокринолога или терапевта. Применение комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 с фолиевой кислотой и марганцем следует рассматривать в качестве перспективной альтернативы коррекции метаболических нарушений у женщин в перименопаузе. ▲

### **Литература**

1. Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. Нейропротекторное действие миоинозитола на клеточной модели глутаматного стресса как основа для профилактики нарушений внутриутробного развития головного мозга. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2018;(3):9–20. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10018.
2. Majerus P.W., Wilson D.B., Zhang C. et al. Expression of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase (ITPK1) and its role in neural tube defects. Adv Enzyme Regul. 2010;50(1):365–372. DOI: 10.1016/j.advenzreg.2009.10.017.
3. Wilson M.P., Hugge C., Bielinska M. et al. Neural tube defects in mice with reduced levels of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(24):9831–9835. DOI: 10.1073/pnas.0904172106.
4. Cogram P., Tesh S., Tesh J. et al. D-chiroinositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. Hum Reprod. 2002;17(9):2451–2458. DOI: 10.1093/humrep/17.9.2451.

5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Перспективы применения экзогенных инозитолов для поддержания состояния кожи, волос и ногтей. *Гинекология*. 2022;24(4):261–270. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201824.
6. Zhao M., Song B., Pu J. et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature*. 2006;442(7101):457–460. DOI: 10.1038/nature04925.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Роли миоинозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. РМЖ. *Мать и дитя*. 2018;1(1):88–95. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В. и др. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология*. 2020;22(3):21–28. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200210.
9. Fan C., Liang W., Wei M. et al. Effects of D-Chiroinositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2020;11:354. DOI: 10.3389/fphar.2020.00354.
10. Ostlund R.E. Jr., McGill J.B., Herskowitz I. et al. D-chiroinositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(21):9988–9992. DOI: 10.1073/pnas.90.21.9988.
11. La Marca A., Grisendi V., Dondi G. et al. The menstrual cycle regularization following D-chiroinositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(1):52–56. DOI: 10.3109/09513590.2014.964201.
12. Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al. Effects of d-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002;8(6):417–423. DOI: 10.4158/EP.8.6.417.
13. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1314–1320. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703.
14. Maurizi A.R., Menduni M., Del Toro R. et al. A pilot study of D-chiroinositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2017;54(4):361–365. DOI: 10.1007/s00592-016-0954-x.
15. Malvasi A., Casciaro F., Minervini M.M. et al. Myo-inositol, D-chiroinositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(2):270–274. PMID: 24488919.
16. Cheng F., Han L., Xiao Y. et al. D-chiroinositol Ameliorates High Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance via PKCε-P13K/AKT Pathway. *J Agric Food Chem*. 2019;67(21):5957–5967. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b01253.
17. Zhao S.S., Li N.R., Zhao W.L. et al. D-chiroinositol effectively attenuates cholestasis in bile duct ligated rats by improving bile acid secretion and attenuating oxidative stress. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(2):213–221. DOI: 10.1038/aps.2017.98.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. Хемотранскриптомный анализ синергизма D-хироинозитола и миоинозитола в контексте постгеномной фармакологии. *Акушерство и гинекология*. 2022;9:135–145. DOI: 10.18565/aig.2022.9.135-145.
19. Inositol. (Electronic resource.) URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13178> (access date: 20.10.2022).
20. López-Gamero A.J., Sanjuan C., Serrano-Castro P.J. et al. The Biomedical Uses of Inositols: A Nutraceuical Approach to Metabolic Dysfunction in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines*. 2020;8(9):295. DOI: 10.3390/biomedicines8090295.
21. Kiani A.K., Paolacci S., Calogero A.E. et al. From Myo-inositol to D-chiroinositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(5):2390–2402. DOI: 10.26355/eurrev\_202103\_25279.
22. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F. et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10575. DOI: 10.3390/ijms221910575.
23. Lepore E., Lauretta R., Bianchini M. et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6796. DOI: 10.3390/ijms22136796.
24. Garzon S., Laganà A.S., Monastera G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiroinositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15:697–703. DOI: 10.1080/17425255.2019.1651839.
25. Thomas T.P., Feldman E.L., Nakamura J. et al. Ambient glucose and aldose reductase-induced myo-inositol depletion modulate basal and carbachol-stimulated inositol phospholipid metabolism and diacylglycerol accumulation in human retinal pigment epithelial cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(20):9712–9716. DOI: 10.1073/pnas.90.20.9712.
26. Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A. et al. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiroinositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol*. 2019;90(1):7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002.
27. Mendoza N., Diaz-Ropera M.P., Aragon M. et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiroinositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(8):695–700. DOI: 10.1080/09513590.2019.1576620.
28. Facchinetti F., Dante G., Neri I. The Ratio of MI to DCI and Its Impact in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Experimental and Literature Evidences. In: *Frontiers in Gynecological Endocrinology*. Genazzani A., Tarlatzis B., eds. Springer; 2016:103–109. DOI: 10.1007/978-3-319-23865-4\_13.
29. Carlomagno G., De Grazia S., Unfer V., Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(3):267–271. DOI: 10.1517/17425247.2012.662953.
30. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):501–505. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802.
31. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1968450. DOI: 10.1155/2018/1968450.
32. Ravanos K., Monastera G., Pavlidou T. et al. Can high levels of D-chiroinositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(23):5491–5498. DOI: 10.26355/eurrev\_201712\_13940.
33. Thalarnati S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiroinositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019;8(3):825–829. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190498.
34. Pkhaladze L., Russo M., Unfer V. et al. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(23):7476–7485. DOI: 10.26355/eurrev\_202112\_27447.
35. Owczarczyk-Saczonek A., Lahuta L.B., Ligor M. et al. The Healing-Promoting Properties of Selected Cyclitols-A Review. *Nutrients*. 2018;10(12):1891. DOI: 10.3390/nu10121891.
36. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А. и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):302–312. DOI: 10.14341/omet12704.
37. Payette C., Blackburn P., Lamarche B. et al. Sex differences in postprandial plasma tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and C-reactive protein concentrations. *Metabolism*. 2009;58(11):1593–1601. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.05.011.
38. Metwally M., Li T.C., Ledger W.L. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev*. 2007;8(6):515–523. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00406.x.
39. Robker R.L., Akison L.K., Bennett B.D. et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533–1540. DOI: 10.1210/jc.2008-2648.
40. De Pergola G., Tartagni M., d'Angelo F. et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(2):98–101. DOI: 10.1007/BF03345694.
41. Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против». *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(2):17–27.
42. Iuorno M.J., Nestler J.E. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28(1):153–164. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70191-1.
43. De Diego M.V., Gómez-Pardo O., Groar J.K. et al. Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(5):1169–1179. DOI: 10.1007/s00404-020-05696-y.
44. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G. et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):511–514. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549656.
45. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiroinositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(5):575–581. PMID: 22774396.
46. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiroinositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(4):537–540. PMID: 23467955.
47. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A. et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiroinositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(5):2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev\_201903\_17278.
48. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(4):275–280. DOI: 10.3109/09513590903366996.
49. Roseff S., Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:6461254. DOI: 10.1155/2020/6461254.
50. Gambioli R., Forte G., Aragona C. et al. The use of D-chiroinositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):438–446. DOI: 10.26355/eurrev\_202101\_24412.



51. Santamaria A., Di Benedetto A., Petrella E. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(19):3234–3237. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478.
52. D'Anna R., Santamaria A., Alibrandi A. et al. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. A Brief Review. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(Supplement):S59–S61. DOI: 10.3177/jnsv.65.S59.
53. Matarrelli B., Vitacolonna E., D'Angelo M. et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(10):967–972. DOI: 10.3109/14767058.2013.766691.
54. Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020;25(23):5566. DOI: 10.3390/molecules25235566.
55. Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А. и др. Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Гинекология.* 2020;22(6):84–89. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548.
56. Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(3):169–173. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173.
57. Соловьева А.В., Фаткуллин И.Ф., Ахметгалиев А.Р. и др. Комплексная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин с избыточной массой тела и ожирением с применением миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1. *Гинекология.* 2021;23(5):402–406. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201200.
58. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *РОАГ.* 2021.
59. El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019;26(10):1213–1227. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424.
60. Zhang C., Zhao M., Li Z., Song Y. Follicle-Stimulating Hormone Positively Associates with Metabolic Factors in Perimenopausal Women. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:7024321. DOI: 10.1155/2020/7024321.
61. Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight.* 2019;4(5):e124865. DOI: 10.1172/jci.insight.124865.
62. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity (1998 revision). *Endocr Pract* 1998;4:297–350.
63. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
64. Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011;18(1):102–104. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1.
65. Santamaria A., Giordano D., Corrado F. et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012;15(5):490–495. DOI: 10.3109/13697137.2011.631063.
66. D'Anna R., Santamaria A., Cannata M.L. et al. Effects of a new flavonoid and Myo-inositol supplement on some biomarkers of cardiovascular risk in postmenopausal women: a randomized trial. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:653561. DOI: 10.1155/2014/653561.
7. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Tetrushvili N.K. Roles of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques. *Russian journal of Woman and Child Health.* 2018;1(1):88–95 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95.
8. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uvarova E.V. et al. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiroinositol. *Gynecology.* 2020;22(3):21–28 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200210.
9. Fan C., Liang W., Wei M. et al. Effects of D-Chiroinositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2020;11:354. DOI: 10.3389/fphar.2020.00354.
10. Ostlund R.E. Jr., McGill J.B., Herskowitz I. et al. D-chiroinositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(21):9988–9992. DOI: 10.1073/pnas.90.21.9988.
11. La Marca A., Grisendi V., Dondi G. et al. The menstrual cycle regularization following D-chiroinositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(1):52–56. DOI: 10.3109/09513590.2014.964201.
12. Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al. Effects of d-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2002;8(6):417–423. DOI: 10.4158/EP.8.6.417.
13. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314–1320. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703.
14. Maurizi A.R., Menduni M., Del Toro R. et al. A pilot study of D-chiroinositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017;54(4):361–365. DOI: 10.1007/s00592-016-0954-x.
15. Malvasi A., Casciaro F., Minervini M.M. et al. Myo-inositol, D-chiroinositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(2):270–274. PMID: 24488919.
16. Cheng F., Han L., Xiao Y. et al. D-chiroinositol Ameliorates High Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance via PKCε-PI3K/AKT Pathway. *J Agric Food Chem.* 2019;67(21):5957–5967. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b01253.
17. Zhao S.S., Li N.R., Zhao W.L. et al. D-chiroinositol effectively attenuates cholestasis in bile duct ligated rats by improving bile acid secretion and attenuating oxidative stress. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(2):213–221. DOI: 10.1038/aps.2017.98.
18. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K. Chemotranscriptome analysis of D-chiroinositol and myoinositol synergism in the context of postgenomic pharmacology. *Obstetrics and gynecology.* 2022;9:135–145 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.9.135-145.
19. Inositol. (Electronic resource.) URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13178> (access date: 20.10.2022).
20. López-Gamero A.J., Sanjuan C., Serrano-Castro P.J. et al. The Biomedical Uses of Inositols: A Nutraceutical Approach to Metabolic Dysfunction in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines.* 2020;8(9):295. DOI: 10.3390/biomedicines8090295.
21. Kiani A.K., Paolacci S., Calogero A.E. et al. From Myo-inositol to D-chiroinositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(5):2390–2402. DOI: 10.26355/eurrev\_202103\_25279.
22. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F. et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10575. DOI: 10.3390/ijms221910575.
23. Lepore E., Lauretta R., Bianchini M. et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6796. DOI: 10.3390/ijms22136796.
24. Garzon S., Laganà A.S., Monastera G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiroinositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15:697–703. DOI: 10.1080/17425255.2019.1651839.
25. Thomas T.P., Feldman E.L., Nakamura J. et al. Ambient glucose and aldose reductase-induced myo-inositol depletion modulate basal and carbachol-stimulated inositol phospholipid metabolism and diacylglycerol accumulation in human retinal pigment epithelial cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(20):9712–9716. DOI: 10.1073/pnas.90.20.9712.
26. Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A. et al. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiroinositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002.
27. Mendoza N., Diaz-Ropero M.P., Aragon M. et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiroinositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(8):695–700. DOI: 10.1080/09513590.2019.1576620.
28. Facchinetti F., Dante G., Neri I. The Ratio of MI to DCI and Its Impact in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Experimental and Literature Evidences. In: *Frontiers in Gynecological Endocrinology.* Genazzani A., Tarlatzis B., eds. Springer; 2016:103–109. DOI: 10.1007/978-3-319-23865-4\_13.
29. Carlomagno G., De Grazia S., Unfer V., Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(3):267–271. DOI: 10.1517/17425247.2012.662953.

30. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(7):501–505. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802.
31. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1968450. DOI: 10.1155/2018/1968450.
32. Ravanos K., Monastra G., Pavlidou T. et al. Can high levels of D-chiroinositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(23):5491–5498. DOI: 10.26355/eurrev\_201712\_13940.
33. Thalamati S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiroinositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(3):825–829. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190498.
34. Pkhaladze L., Russo M., Unfer V. et al. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(23):7476–7485. DOI: 10.26355/eurrev\_202112\_27447.
35. Owczarczyk-Saczonek A., Lahuta L.B., Ligor M. et al. The Healing-Promoting Properties of Selected Cyclitols-A Review. *Nutrients.* 2018;10(12):1891. DOI: 10.3390/nu10121891.
36. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Kantur T.A. et al. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2021;18(3):302–312 (in Russ.). DOI: 10.14341/omet12704.
37. Payette C., Blackburn P., Lamarche B. et al. Sex differences in postprandial plasma tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and C-reactive protein concentrations. *Metabolism.* 2009;58(11):1593–1601. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.05.011.
38. Metwally M., Li T.C., Ledger W.L. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev.* 2007;8(6):515–523. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00406.x.
39. Robker R.L., Akison L.K., Bennett B.D. et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1533–1540. DOI: 10.1210/jc.2008-2648.
40. De Pergola G., Tartagni M., d'Angelo F. et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(2):98–101. DOI: 10.1007/BF03345694.
41. Uchamprina V.A., Romantsova T.I., Kalashnikov M.F. Metabolic syndrome: arguments pro's and con's. *Obesity and metabolism.* 2012;9(2):17–27 (in Russ.).
42. Iuorno M.J., Nestler J.E. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(1):153–164. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70191-1.
43. De Diego M.V., Gómez-Pardo O., Groar J.K. et al. Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(5):1169–1179. DOI: 10.1007/s00404-020-05696-y.
44. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G. et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):511–514. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549656.
45. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiroinositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(5):575–581. PMID: 22774396.
46. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiroinositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(4):537–540. PMID: 23467955.
47. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A. et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiroinositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev\_201903\_17278.
48. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(4):275–280. DOI: 10.3109/09513590903366996.
49. Roseff S., Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:6461254. DOI: 10.1155/2020/6461254.
50. Gambioli R., Forte G., Aragona C. et al. The use of D-chiroinositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):438–446. DOI: 10.26355/eurrev\_202101\_24412.
51. Santamaria A., Di Benedetto A., Petrella E. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(19):3234–3237. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478.
52. D'Anna R., Santamaria A., Alibrandi A. et al. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. A Brief Review. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(Supplement):S59–S61. DOI: 10.3177/jnsv.65.S59.
53. Matarrelli B., Vitacolonna E., D'Angelo M. et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(10):967–972. DOI: 10.3109/14767058.2013.766691.
54. Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020;25(23):5566. DOI: 10.3390/molecules25235566.
55. Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A. et al. Results of treatment with myo-Inositol and D-chiro inositol combination in ratio 5:1 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecology.* 2020;22(6):84–89 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548.
56. Dobrokhotova Yu.E., Lapina I.A., Chirvon T.G., Taranov V.V. New prospects of the integrative therapy for polycystic ovary syndrome in women with the disorders of carbohydrate and lipid metabolism: a comparative study. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(3):169–173 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173.
57. Solov'yeva A.V., Fatkullin I.F., Akhmetgaliyev A.R. et al. Complex therapy of abnormal uterine bleeding in overweight and obese women using myoinositol and D-chiroinositol in a ratio of 5:1. *Gynecology.* 2021;23(5):402–406 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201200.
58. Clinical guidelines. Menopause and menopause in women. ROAG. 2021 (in Russ.).
59. El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019;26(10):1213–1227. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424.
60. Zhang C., Zhao M., Li Z., Song Y. Follicle-Stimulating Hormone Positively Associates with Metabolic Factors in Perimenopausal Women. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:7024321. DOI: 10.1155/2020/7024321.
61. Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight.* 2019;4(5):e124865. DOI: 10.1172/jci.insight.124865.
62. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity (1998 revision). *Endocr Pract* 1998;4:297–350.
63. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
64. Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011;18(1):102–104. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1.
65. Santamaria A., Giordano D., Corrado F. et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012;15(5):490–495. DOI: 10.3109/13697137.2011.631063.
66. D'Anna R., Santamaria A., Cannata M.L. et al. Effects of a new flavonoid and Myo-inositol supplement on some biomarkers of cardiovascular risk in postmenopausal women: a randomized trial. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:653561. DOI: 10.1155/2014/653561.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**Громова Ольга Алексеевна** — д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ ИУ РАН; 119333, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 42; ORCID iD 0000-0002-7663-710X.

**Духанин Александр Сергеевич** — д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2433-7727.

**Кумыкова Заира Хасановна** — к.м.н., с.н.с. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-7511-1432.

**Шереметьева Екатерина Викторовна** — к.м.н., в.н.с. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 117292, Россия, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11; ORCID iD 0000-0001-7177-0254.



**Табеева Гюзаль Искандеровна** — к.м.н., с.н.с. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-1498-6520.

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

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 07.10.2022.

Поступила после рецензирования 01.11.2022.

Принята в печать 25.11.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

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

**Olga A. Gromova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Research Director, Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences; 42, Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7663-710X.

**Aleksandr S. Dukhanin** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology,

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2433-7727.

**Zaira Kh. Kumykova** — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Gynecological Department (Pediatric and Adolescent Gynecology), V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7511-1432.

**Ekaterina V. Sheremetyeva** — C. Sc. (Med.), leading researcher, National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitriy Ul'yanov str., Moscow, 117036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7177-0254.

**Gyuzal I. Tabeeva** — C. Sc. (Med.), senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1498-6520.

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

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

There is no conflict of interests.

Received 07.10.2022.

Revised 01.11.2022.

Accepted 25.11.2022.

**ДИКИРОГЕН®** Регулярный женский цикл и подготовка к материнству без гормонов

- ♥ уникальное сочетание двух активных форм: **миоинозитола** и **D-хироинозитола**
- ♥ действие инозитола усилено **марганцем** и **фолиевой кислотой**
- ♥ **менструальный календарик** в каждой упаковке в подарок

реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-320-325

## Органосохраняющие методы лечения пациенток с миомой матки и аномалией развития мочевой системы (клиническое наблюдение)

Е.Ю. Антропова<sup>1</sup>, Б.М. Шарафутдинов<sup>1,2</sup>, М.И. Мазитова<sup>1</sup>, С.А. Рыжкин<sup>3-6</sup>,  
И.В. Абдульянов<sup>1,7</sup>, Я.В. Прокопьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

<sup>2</sup>Медико-санитарная часть ФГАОУ ВО КФУ, Казань, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

<sup>5</sup>ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», Казань, Россия

<sup>6</sup>Институт физики ФГАОУ ВО КФУ, Казань, Россия

<sup>7</sup>ГАУЗ «МКДЦ», Казань, Россия

### РЕЗЮМЕ

Врожденные аномалии мочеполовой системы встречаются в 20–30% всех врожденных дефектов. Дистопия почки — это врожденное аномальное ее положение. В статье представлено собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность эмболизации маточных артерий при миоме матки у пациентки с дистопией почки как альтернативного метода лечения. Эмболизация маточных артерий является не только органосохраняющим методом у женщин, желающих сохранить репродуктивный орган, но и методом, который дает четкую визуализацию анатомических особенностей. Учитывая категорическое желание пациентки сохранить матку, а также особенности кровоснабжения у данной пациентки (отсутствие маточной и почечной артерий слева), эмболизация маточных артерий явилась альтернативным методом выбора, в результате которого были сохранены как матка, так и почка слева. По данным планового осмотра, объем матки уменьшился от первоначального размера в 1,87 раза, объем узла — в 12,8 раза, в режиме цветного доплеровского картирования узел аваскулярный. У пациенток с диагностированной аномалией развития мочеполовой системы для решения вопроса о выборе тактики лечения миомы матки мы рекомендуем проводить компьютерную томографию и консультации смежных специалистов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** миома матки, тазовая дистопия почки, эмболизация маточных артерий, органосохраняющие методы лечения, аномалии развития мочеполовой системы, компьютерная томография.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Антропова Е.Ю., Шарафутдинов Б.М., Мазитова М.И. и др. Органосохраняющие методы лечения пациенток с миомой матки и аномалией развития мочевой системы (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):320–325. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-320-325.

## Organ-preserving approach to the treatment of patients with uterine fibroids and congenital anomaly of the urinary system (a clinical case)

E.Yu. Antropova<sup>1</sup>, B.M. Sharafutdinov<sup>1,2</sup>, M.I. Mazitova<sup>1</sup>, S.A. Ryzhkin<sup>3-6</sup>,  
I.V. Abdul'yanov<sup>1,7</sup>, Ya.V. Prokop'ev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

<sup>2</sup>Medical Wing of the Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

<sup>5</sup>Federal Center of Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russian Federation

<sup>6</sup>Institute of Physics, Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

<sup>7</sup>Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russian Federation

### ABSTRACT

Congenital anomalies of the urogenital system constitute approximately 20 to 30% of all birth defects. Renal dystopia means a congenital abnormal location of one or both kidneys. The authors present a clinical case report, demonstrating the efficacy of uterine artery embolization as an alternative method of treatment for patients with uterine fibroids and renal dystopia. Uterine artery embolization is not only an organ-preserving treatment option for women who wish to retain the reproductive organ but also offers a clear visualization of the individual anatomical variations. Taking into consideration a strong patient's wish to preserve the uterus and her individual vascular anomalies (absence of the left uterine and renal arteries), uterine artery embolization was an alternative treatment option which enabled to preserve both the uterus and the left kidney. The scheduled examination findings demonstrated a 1.87-fold reduction of the uterine volume and a 12.8-fold

reduction of the fibroid size from baseline, and color doppler ultrasonography revealed that the uterine fibroid was avascular. For patients with diagnosed congenital anomalies of the urogenital system, the authors recommend using computer tomography and referrals to interdisciplinary specialists for choosing the appropriate uterine fibroid treatment options.

**KEYWORDS:** uterine fibroids, pelvic kidney dystopia, uterine artery embolization, organ-preserving treatment methods, congenital anomalies of the urogenital system, computer tomography.

**FOR CITATION:** Antropova E.Yu., Sharafutdinov B.M., Mazitova M.I. et al. Organ-preserving approach to the treatment of patients with uterine fibroids and congenital anomaly of the urinary system (a clinical case). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):320–325 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-320-325.

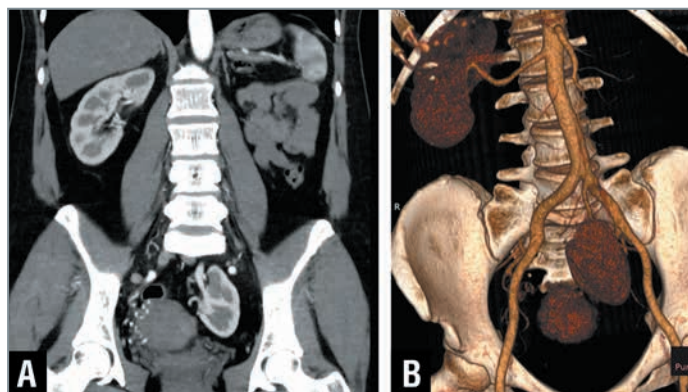
## ВВЕДЕНИЕ

Миома матки — доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки. Эмболизация маточных артерий (ЭМА) в лечении миомы матки является не только органосохраняющим методом у женщин, желающих сохранить репродуктивный орган, но и методом, который дает четкую визуализацию анатомических особенностей [1]. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что у больных с миомой матки имеются различные клинико-уродинамические нарушения функций нижних мочевыводящих путей. Вызванные ими симптомы не всегда обусловлены механическим давлением на мочевыводящие пути, а могут быть обусловлены имеющейся патологией мочеполовой системы, степенью ее распространенности, длительностью заболевания, функциональным состоянием репродуктивной системы женщины [2]. Врожденные аномалии мочеполовой системы относятся к числу наиболее частых видов пороков развития, составляя 20–30% всех врожденных дефектов [3].

В статье представлено собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность эмболизации маточных артерий при миоме матки у пациентки с дистопией почки как альтернативного метода лечения.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В клинику медико-санитарной части ФГАОУ ВО КФУ обратилась пациентка П., 48 лет, с миомой матки для решения вопроса о преимущественно органосохраняющей тактике ведения. Из анамнеза: жалобы на обильные менструации в течение первых 2 дней, последнее время отмечает тянущие боли в левой подвздошной области, склонность к запорам. Впервые миома матки обнаружена в 2009 г. небольших (0,5 см) размеров, дистопия почки выявлена при первой беременности в ходе УЗИ в 2000 г. Отмечается рост узла в динамике, узел за последний год увеличился до 4 см. УЗИ органов малого таза от 13.09.2021: матка объемом 120 см<sup>3</sup>, интерстициально субмукозный узел 48×42×45 мм (объем 45 см<sup>3</sup>), со среднерезистентным кровотоком (индекс резистентности 0,56, локальная скорость кровотока 40,8 см/с). Применяла контрацепцию в течение 3 мес. с ноября 2020 г., на фоне чего отмечались межменструальные кровянистые выделения из половых путей. Из сопутствующих заболеваний — артериальная гипертензия 2-й степени (лечение периндоприлом, метопрололом), анемия 1-й степени (периодически принимает препараты железа). Пациентка замужем, имела 3 беременности, 2 из которых закончились родами через естественные родовые пути, 1-я — выкидышем на раннем сроке. Со слов пациентки, роды протекали без особенностей.



**Рис. 1.** Пациентка П., 48 лет. Данные МСКТ органов брюшной полости в базовом режиме (А) и в режиме 3D-ангиографии (В).

Определяется тазовая дистопия левой почки. Кровоснабжение матки из правой маточной артерии, левая маточная артерия отсутствует

**Fig. 1.** Patient P., 48 y.o. MSCT imaging of abdominal organs in basic mode (A) and 3D-angiography mode (B).

Pelvic dystopia of the left kidney is detected. The blood supply of the uterus comes from the right uterine artery, the left uterine artery is absent

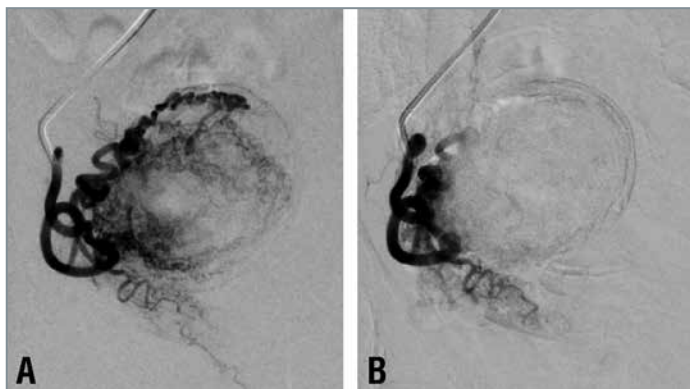
Учитывая категорический отказ женщины от оперативного вмешательства, ей была рекомендована ЭМА.

Для уточнения расположения почек выполнена компьютерная томография органов забрюшинного пространства (рис. 1), после чего выставлен диагноз: «Пельвикально-подвздошная дистопия левой почки. Гиперваскулярное образование тела матки — миома тела матки».

Также было проведено стандартное комплексное клинико-лабораторное обследование до ЭМА, получено согласие на проведение процедуры.

Эмболизация маточных артерий проведена 12.09.2021 с помощью диагностического катетера 5F Berenstein (Merit Medical, США). Данная процедура с трансрадиальным доступом включала следующие этапы: 1) обеспечение чрескожного артериального доступа через правую лучевую артерию; 2) катетеризацию и ангиографию правой внутренней подвздошной артерии; 3) катетеризацию, ангиографию и эмболизацию правой маточной артерии; 4) катетеризацию и ангиографию левой внутренней подвздошной артерии; 5) гемостаз. Для профилактики спазма и тромбоза лучевой артерии последовательно вводили через интродьюсер нитроглицерин 200 мкг и гепарин 5000 Ед. Длительность процедуры 25 мин. Полученные снимки при проведении селективной субтракционной ангиографии, обзорной рентгенографии и аортографии представлены на рис. 2–5.

На ангиограммах правой маточной артерии выявлялась миома матки больших размеров с выраженным перифиброидным сплетением с односторонним кровоснаб-

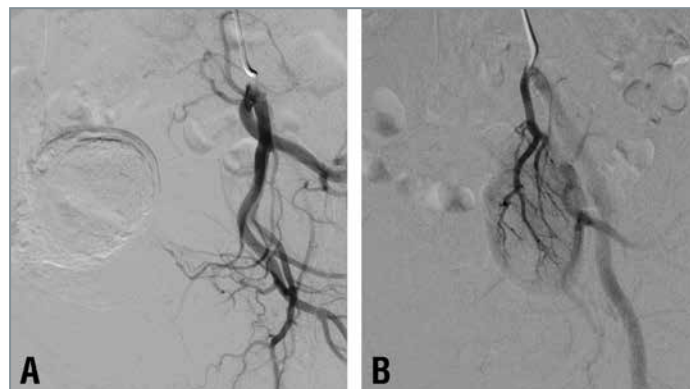


**Рис. 2.** Данные селективной субтракционной ангиографии правой маточной артерии до (А) и после (В) эмболизации.

*Визуализируется стаз контраста в перифиброидном сплетении*

**Fig. 2.** Images of selective subtraction angiography of the right uterine artery before (A) and after (B) embolization.

*Contrast agent stasis is visualized in the perifibroid plexus*



**Рис. 3.** Данные селективной субтракционной ангиографии левой подвздошной артерии (А) и левой почечной артерии (В).

*Левая маточная артерия не визуализируется, левая почечная артерия отходит от левой общей подвздошной артерии*

**Fig. 3.** Images of selective subtraction angiography of the left iliac artery (A) and the left renal artery (B).

*The left uterine artery is not visualized; the left renal artery originates from the left common iliac artery*



**Рис. 4.** Пациентка П., 48 лет. Обзорная рентгенография брюшной полости. Левая почка в малом тазу

**Fig. 4.** Patient P., 48 y.o. Plain abdominal radiography. The left kidney is in the pelvis



**Рис. 5.** Пациентка П., 48 лет. Аортография. Левая почечная артерия в типичном месте не визуализируется

**Fig. 5.** Patient P., 48 y.o. Aortography. The left renal artery is not visualized in the typical location

жением из правой маточной артерии. При ангиографии левой внутренней подвздошной артерии левая маточная артерия не визуализировалась (рис. 2). При проведении ангиографии брюшной аорты и сосудов таза дополнительный источник кровоснабжения матки не был выявлен (см. рис. 5). Таким образом, была констатирована аномалия в виде отсутствия левой маточной артерии и левой почечной артерии. Установлено, что почка имела кровоснабжение из верхней трети левой общей подвздошной артерии, как было показано выше (см. рис. 4В).

В послеоперационном периоде больная жалоб не предъявляла. На 5-е сутки после операции пациентка выписана домой в удовлетворительном состоянии.

При плановом осмотре через 2 мес. после процедуры (12.11.2021) пациентка жалоб не предъявляла, менструации были в срок, безболезненные. По данным УЗИ объем матки уменьшился от первоначального размера в 1,87 раза (64 см<sup>3</sup>), объем узла уменьшился в 12,8 раза

и составил 3,5 см<sup>3</sup>, в режиме цветного доплеровского картирования было установлено, что узел аваскулярный.

## ОБСУЖДЕНИЕ

За достаточно длительный период использования метода ЭМА нами нередко выявлялись различной степени выраженности нарушения со стороны мочевыделительной системы. При проведении урографии чаще встречались такие аномалии, как опущение одной или обеих почек, гидронефроз, калликопиелоэктазия, удвоение почки и мочеточников (рис. 6–8).

Только за 2021 г. при проведении 169 ЭМА дистопия почки в нашей практике встретилась у двух пациенток. Почечная дистопия, или ротация, — это сложная врожденная аномалия органа, причиной которой являются нарушение эмбриональной миграции и ротации почки из таза в поясничную область, нарушения развития мочеточника,





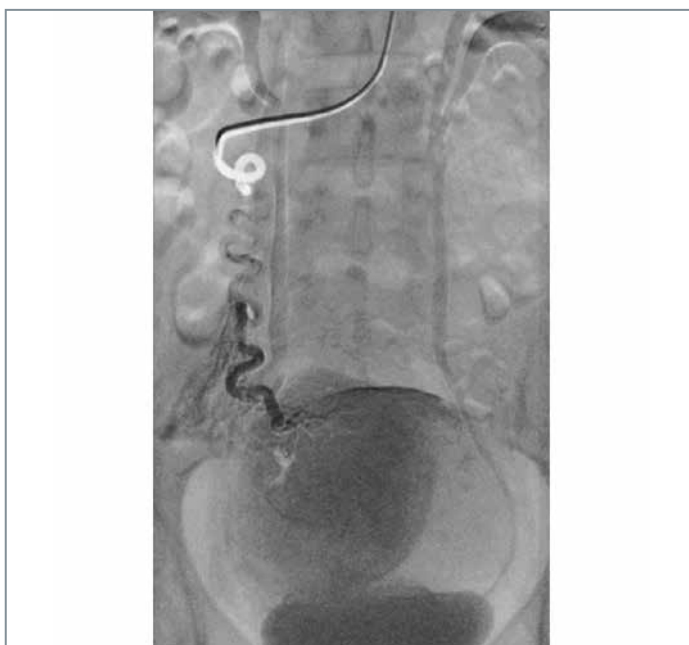
**Рис. 6.** Пациентка З., 37 лет. Обзорная урограмма. Каликопиелозктазия, более выраженная справа (собственное наблюдение)

**Fig. 6.** Patient Z., 37 y.o. Plain urogram. The enlargement of renal pelvis and calyces (more pronounced on the right side) is detected (case report of authors' patient)



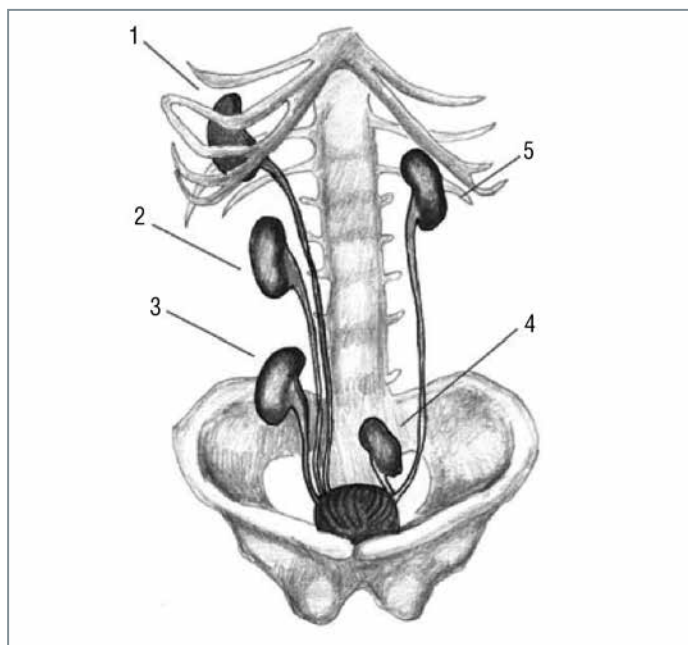
**Рис. 7.** Пациентка Г., 39 лет. Обзорная урограмма. Признаки гидронефроза II степени справа, I степени — слева (собственное наблюдение)

**Fig. 7.** Patient G., 39 y.o. Plain urogram. Signs of grade 2 hydronephrosis of the right side, grade 1 — on the left side (case report of authors' patient)



**Рис. 8.** Пациентка С., 37 лет. На обзорной урограмме удвоение чашечно-лоханочной системы (собственное наблюдение)

**Fig. 8.** Patient S., 37 y.o. Plain urogram: duplicated pelvicalyceal system (case report of authors' patient)



**Рис. 9.** Виды дистопии почек: 1 — грудная; 2 — поясничная; 3 — подвздошная; 4 — тазовая; 5 — нормальное расположение почки [6, 7]

**Fig. 9.** Types of renal dystopia: 1 — thoracic; 2 — lumbar; 3 — iliac; 4 — pelvic; 5 — normal kidney location [6, 7]

а также рост и редукция сосудов, кровоснабжающих почку. В результате почка остается фиксированной эмбриональными сосудами, которые кровоснабжали ее на ранних этапах развития [4]. Кровоснабжение почки рассыпчатое, при этом кровеносные сосуды могут отходить от брюшной аорты, ее бифуркации, общей или внешней подвздошной, средней крестцовой или нижней подчревной артерий. Это приводит к ограничению подвижности дистопированной почки [5].

На рисунке 9 представлены различные виды дистопии почек.

Чем ниже расположена почка, тем менее она дифференцирована и имеет черты эмбрионального строения, в том числе неправильную форму, например форму толстой лепешки, что характерно для тазовой дистопии. Подвздошно-дистопированная почка уже ближе к бобовидной форме, только с признаками незавершенной эмбриональной ротации. Часто это сопровождается непра-

вильным расположением мочеточника, который отходит от лоханки спереди и латерально [8–10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая категорический отказ пациентки от оперативного вмешательства ввиду опасения расширения объема операции с учетом близости аномально расположенной почки к матке, а также особенности кровоснабжения у данной пациентки (отсутствие слева маточной и почечной артерий, кровоснабжение левой почки от верхней трети левой общей подвздошной артерии), ЭМА явилась альтернативным методом лечения миомы матки, позволившим сохранить как матку, так и эктопированную левую почку.

Таким образом, у пациенток с диагностированной аномалией развития мочеполовой системы для решения вопроса о выборе тактики лечения миомы матки мы рекомендуем проводить КТ и консультации смежных специалистов, что может позволить в последующем избежать осложнений.

## Литература

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Миома матки. 2020.
2. Мелентьева О.Н., Вострецов Ю.А., Белоконов В.И., Вавилов А.В. Роль ультразвукового скрининга в диагностике хирургической патологии у взрослых. Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2018;5(35):163–168.
3. Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (cakut-синдром). Вестник урологии. 2015;2:47–60.
4. Старец Е.А., Никитина Н.А., Калашникова Е.А. и др. Врожденные аномалии взаиморасположения и поворота почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, физическое развитие, диагностика, лечение и профилактика. Здоровье ребенка. 2015;6(66):87–91.
5. Запорожан В.Н., Бабий И.Л., Галич С.Р. и др. Врожденные пороки развития: Практическое руководство. Одесса: ОНМедУ; 2012.
6. Дорошенко С. Н. Ультразвуковая диагностика аномалий органов мочевыделительной системы. (Электронный ресурс.) URL: <https://medprinting.ru/lekciya-uzi-organov-mochevydelitelnoj-sistemy-2-vrozhdennije-anomaliji.pdf> (дата обращения: 18.12.2021).
7. Дерюгина Л.А., Вишневецкий Е.Л., Казанская И.В. и др. Пренатальная диагностика урологических заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007;52(4):50–54.
8. Калинина С.Н., Яковлев М.В., Тиктинский Н.О. Лапароскопическая нефрэктомия тазово-дистопированной аплазированной правой почки (клиническое наблюдение). Нефрология. 2006;10(2):105–107.
9. Van der Ven A.T., Vivante A., Hildebrandt F. Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. J Am Soc Nephrol. 2018;29(1):36–50. DOI: 10.1681/ASN.2017050561.
10. Никитина Н.А., Старец Е.А., Калашникова Е.А. и др. Врожденные аномалии количества почек: частота, этиопатогенез, пренатальная диагностика, клиника, физическое развитие, диагностика, лечение и профилактика (часть 1). Здоровье ребенка. 2013;6(49):107–111.

## References

1. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Myoma of the uterus. 2020 (in Russ.).
2. Melentyeva O.N., Vostretsov Yu.A., Belokonev V.I., Vavilov A.V. Role of ultrasound screening in the diagnosis of surgical pathology in adults. Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz": reabilitatsiya, vrach i zdorov'ye. 2018;5(35):163–168 (in Russ.).
3. Vasilyev A.O., Govorov A.V., Pushkar D.Y. Embryological aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (cakut): review. Urology Herald. 2015;2:47–60 (in Russ.).
4. Starets E.A., Nikitina N.A., Kalashnikova E.A. et al. Congenital anomalies of interposition and rotation of the kidneys: frequency, etiopathogenesis, prenatal diagnosis, clinic, physical development, diagnosis, treatment and prevention. Zdorov'ye rebenka. 2015;6(66):87–91 (in Russ.).

5. Zaporozhan V.N., Babiy I.L., Galich S.R. et al. Congenital malformations: A practical guide. Odessa: ONMedU; 2012 (in Russ.).

6. Doroshenko S.N. Ultrasound diagnostics of anomalies of the urinary system organs. (Electronic resource.) URL: <https://medprinting.ru/lekciya-uzi-organov-mochevydelitelnoj-sistemy-2-vrozhdennije-anomaliji.pdf> (access date: 12.18.2021) (in Russ.).

7. Deryugina L.A., Vishnevskiy Ye.L., Kazanskaya I.V. et al. Prenatal diagnosis of urological diseases. Russian bulletin of perinatology and pediatrics. 2007;52(4):50–54 (in Russ.).

8. Kalinina S.N., Yakovlev M.V., Tiktinskiy N.O. Laparoscopic nephrectomy of the pelvis dystopic aplastic right kidney (clinical observation). Nefrologiya. 2006;10(2):105–107 (in Russ.).

9. Van der Ven A.T., Vivante A., Hildebrandt F. Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. J Am Soc Nephrol. 2018;29(1):36–50. DOI: 10.1681/ASN.2017050561.

10. Nikitina N.A., Starets Ye.A., Kalashnikova Ye.A. et al. Congenital abnormalities of kidneys quantity: frequency, etiopathogenesis, prenatal diagnosis, clinical picture, physical development, diagnosis, treatment and prevention. (Part 1). Zdorov'ye rebenka. 2013;6(49):107–111 (in Russ.).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Антропова Елена Юрьевна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11; ORCID iD 0000-0002-5991-5163.

**Шарафутдинов Булат Марсович** — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии, рентгеноваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11; заведующий отделением ангиографических и рентгеноперационных исследований Медико-санитарной части ФГАУ ВО КФУ; 420043, Россия, г. Казань, ул. Чехова, д. 1а; ORCID iD 0000-0002-4149-118X.

**Мазитова Мадина Ирековна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11; ORCID iD 0000-0002-9608-2076.

**Рыжик Сергей Александрович** — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой радиотерапии и радиологии имени академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; профессор кафедры медицинской физики Института физики ФГАУ ВО КФУ; 420111, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 16а; профессор кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; старший научный сотрудник отдела радиобиологии ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»; 420075, Россия, г. Казань, Научный городок — 2; ORCID iD 0000-0003-2595-353X.

**Абдульянов Ильдар Васильевич** — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой радиологии, рентгеноваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11; заведующий отделением кардиохирургии ГАУЗ «МКДЦ»; 420101, Россия, г. Казань, ул. Карбышева, д. 12а; ORCID iD 0000-0003-2892-2827.

**Прокопьев Ярослав Валерьевич** — к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Муштары, д. 11.

**Контактная информация:** Антропова Елена Юрьевна, e-mail: [antropova@mail.ru](mailto:antropova@mail.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**



Статья поступила 22.08.2022.

Поступила после рецензирования 14.09.2022.

Принята в печать 07.10.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena Yu. Antropova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5991-5163.

**Bulat M. Sharafutdinov** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Cardiology, X-Ray Endovascular and Cardiovascular Surgery, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; Head of the Department of Angiography and Surgery X-ray Examinations, Medical Wing of the Kazan Federal University; 1A, Chekhov str., Kazan, 420043, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4149-118X.

**Madina I. Mazitova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9608-2076.

**Sergey A. Ryzhkin** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Academician A.S. Pavlov Department of Radiation therapy and Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation;

Professor of the Department of Medical Physics, Kazan Federal University; 16a, Kremlevskaya str., Kazan, 420111, Russian Federation; Professor of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; senior researcher of the Department of Radiobiology, Federal Center of Toxicological, Radiation and Biological Safety, Scientific town-2, Kazan, 420075, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2595-353X.

**Il'dar V. Abdul'yanov** — C. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Cardiology, X-Ray Endovascular and Cardiovascular Surgery, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation; Head of the Department of Cardiac Surgery, Interregional Clinical and Diagnostic Center; 12a, Karbyshev str., Kazan, 420101, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2892-2827.

**Yaroslav V. Prokop'ev** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Urology and Nephrology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 11, Mushtari str., Kazan, 420012, Russian Federation.

**Contact information:** Elena Yu. Antropova, e-mail: antropoval@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 22.08.2022.

Revised 14.09.2022.

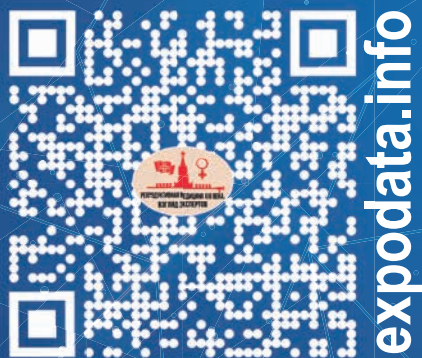
Accepted 07.10.2022.

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, федеральное государственное бюджетное учреждение «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Региональная общественная организация поддержки развития медицинских технологий и стандартов качества медицинской помощи, Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов, кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

## Научно-практическая конференция

# РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА. ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ

Программа Конференции подана в Комиссию по аккредитации в НМО.



16 января 2023 г.

г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15, ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УдП РФ



DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-326-331

## Успешный исход беременности и родов после хирургического лечения аденомы гипофиза в I триместре (клиническое наблюдение)

О.В. Баракина<sup>1</sup>, Т.Н. Маркова<sup>1,2</sup>, С.Г. Исмаилова<sup>1</sup>, И.М. Годков<sup>3,4</sup>,  
В.М. Грабовский<sup>1</sup>, П.В. Козлов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

<sup>4</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение частичного гипопитуитаризма, развившегося у пациентки 31 года в I триместре беременности после хирургического лечения аденомы гипофиза с кровоизлиянием. Заболевание дебютировало на 12-й неделе беременности яркой клинической картиной в виде выраженной головной боли, многократной рвоты, двоения в глазах и правостороннего птоза. По данным МРТ головного мозга с контрастным веществом выявлена аденома гипофиза со «свежим» кровоизлиянием с разрушением дна и передней стенки турецкого седла, с прорастанием в основную пазуху и правый кавернозный синус. Пациентке была выполнена экстренная операция — тотальное эндоназальное эндоскопическое удаление аденомы гипофиза. Явления гипопитуитаризма, диагностированные в послеоперационном периоде, были купированы заместительной гормональной терапией. Своевременная диагностика, оперативно принятое решение в плане хирургического лечения аденомы гипофиза, ведение пациентки мультидисциплинарной командой обеспечили коррекцию основного заболевания, благоприятный исход беременности, родов и высокое качество жизни матери.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аденома гипофиза, беременность, тактика ведения, кровоизлияние, питуитарная апоплексия, гипопитуитаризм, хирургическое лечение.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Баракина О.В., Маркова Т.Н., Исмаилова С.Г. и др. Успешный исход беременности и родов после хирургического лечения аденомы гипофиза в I триместре (клиническое наблюдение). *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(4):326–331. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-326-331.

## Successful pregnancy and delivery outcome after the surgical treatment of pituitary adenoma in the first trimester of pregnancy (a clinical case)

O.V. Barakina<sup>1</sup>, T.N. Markova<sup>1,2</sup>, S.G. Ismailova<sup>1</sup>, I.M. Godkov<sup>3,4</sup>, V.M. Grabovsky<sup>1</sup>, P.V. Kozlov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Moscow Multi-profile Clinical Center "Kommunarka," Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The authors present a clinical case of partial hypopituitarism developed in a 31-year-old patient during the first trimester of pregnancy after the surgical treatment of hemorrhagic pituitary adenoma. The onset of the diseases was recorded on the 12<sup>th</sup> week of pregnancy and was characterized by such specific clinical manifestations as severe headache, multiple spells of vomiting, diplopia and right-sided ptosis. The contrast-enhanced MRI revealed a pituitary adenoma with a "fresh" hemorrhage and the destruction of anterior wall and floor of the sella turcica, and the invasion into the sphenoid and right cavernous sinuses. The patient underwent emergency surgery – the endoscopic endonasal approach for total resection of pituitary adenoma. Hypopituitarism manifestations identified in the postoperative period were relieved by hormone replacement therapy. A timely diagnosis and prompt decision on the surgical treatment of pituitary adenoma, as well as a multidisciplinary team approach to patient care ensured the appropriate management of the underlying disease, successful pregnancy, childbirth outcome and high maternal quality of life.

**KEYWORDS:** pituitary adenoma, pregnancy, management practices, hemorrhage, pituitary apoplexy, hypopituitarism, surgical treatment.

**FOR CITATION:** Barakina O.V., Markova T.N., Ismailova S.G. et al. Successful pregnancy and delivery outcome after the surgical treatment of pituitary adenoma in the first trimester of pregnancy (a clinical case). *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(4):326–331 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-326-331.

## ВВЕДЕНИЕ

Апоплексия аденомы гипофиза — редкая форма заболевания. Частота апоплексии аденом гипофиза составляет около 3%. Апоплексия может развиваться как в опухолях больших размеров, так и в микроаденомах, причем в больших опухолях чаще развиваются ишемические изменения, а в небольших по размеру аденомах — кровоизлияния [1–3]. Гипофиз — это один из наиболее васкуляризованных органов с высокой скоростью кровотока, составляющей 0,8 мл/г/мин, что является фактором, определяющим развитие гипопитуитарных нарушений [1, 4–8].

Причинами апоплексии могут быть гипертоническая болезнь, сложные оперативные вмешательства, длительная антикоагулянтная терапия в высоких дозах на фоне артериальной гипертензии, радиотерапия опухолей головного мозга, черепно-мозговые травмы, оценка гипофизарной функции инвазивными методами, а также беременность. Возможно идиопатическое кровоизлияние в аденому гипофиза [9]. Вместе с тем апоплексия может наступить и без перечисленных причин, что объясняют постепенным ростом опухоли, локальным повышением давления в полости турецкого седла, ограниченной клиновидной костью, кавернозными синусами и диафрагмой турецкого седла, уменьшением кровоснабжения опухоли, ее ишемией, отеком и дальнейшим повышением локального давления в полости седла.

Клинически апоплексия аденомы гипофиза может проявляться головной болью вплоть до очень интенсивной в лобной или параорбитальных областях, тошнотой, рвотой, при больших размерах опухоли — нарушением зрения, глазодвигательными расстройствами и птозом, в тяжелых случаях — угнетением сознания пациентов. При апоплексии часто страдает кровообращение гипофиза, развивается полный или частичный гипопитуитаризм со снижением секреции адренокортикотропного, соматотропного, тиреотропного (ТТГ), гонадотропных гормонов, пролактина и возможным развитием несахарного диабета [2, 3, 8].

Для диагностики апоплексии гипофиза применяются лучевые методы: компьютерная томография с контрастированием, магнитно-резонансная томография (МРТ) [3, 4, 7], обязательным является анализ уровня гормонов в крови [9]. Тактика лечения апоплексии аденомы гипофиза зависит от клинических проявлений заболевания. При умеренных неврологических расстройствах может быть проведено консервативное лечение с благоприятным прогнозом. Показания к хирургическому лечению и сроки выполнения операции остаются предметом дискуссии [10–18].

Особенно сложным может быть решение о проведении хирургического вмешательства у беременной на раннем сроке, когда риски операции повышаются ввиду необходимости сохранения беременности и вынашивания плода.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка К., 31 год, наблюдалась амбулаторно с 7–8 нед. беременности в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Соматический анамнез отягощен нарушением жирового обмена с периода менархе, артериальной гипертензией 1-й степени с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст. в течение последних 3–4 лет без медикаментозной терапии. По поводу ожирения у эндокринолога не наблюдалась, индекс массы тела 34 кг/м<sup>2</sup>. Наследственность не отягощена. Гинекологический анамнез: менархе с 14 лет, олигоменорея (периоды аменореи до 60 дней). По-

ловая жизнь с 16 лет, контрацепция барьерная. К гинекологу по поводу нарушения менструального цикла не обращалась. На учете в медицинских учреждениях не состояла.

При обращении в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» пациентке проведено ультразвуковое, клинико-лабораторное и инструментальное обследование, консультации кардиолога и эндокринолога. По данным биохимического анализа крови выявлено повышение уровня глюкозы крови до 5,65 ммоль/л, диагностирован гестационный сахарный диабет. Остальные лабораторные показатели в пределах нормы, уровень ТТГ соответствовал референсным значениям для I триместра беременности. На сроке 12 нед. проведен комбинированный скрининг I триместра, по результатам которого пороков и аномалий развития плода не выявлено, риск развития хромосомных аномалий, преэклампсии, преждевременных родов и задержки роста плода — низкий.

На сроке 12–13 нед. беременности пациентка доставлена бригадой станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова в стационар г. Москвы по экстренным показаниям в состоянии средней тяжести с жалобами на внезапно развившуюся головную боль, птоз правого века, двоение в глазах, рвоту до 20 раз в сутки, повышение уровня АД до 150/90 мм рт. ст., выраженную общую и мышечную слабость. Ухудшение состояния отмечала в течение недели в виде нарастающей слабости, приступов тошноты и рвоты, отсутствия аппетита. Ухудшение состояния пациентки связывала с беременностью. По данным МРТ головного мозга с контрастным веществом (рис. 1) выявлена аденома гипофиза 34×35×38 мм, со «свежим» кровоизлиянием с разрушением дна и передней стенки турецкого седла, с прорастанием в основную пазуху и правый кавернозный синус.

Пациентка консультирована нейрохирургом, выставлен диагноз: «Апоплексия эндо-супра-инфра-латероселлярной аденомы гипофиза. Нейропатия III, IV, VI нервов справа. Правосторонняя офтальмоплегия. Синдром правой верхней глазничной щели. Беременность 12–13 нед. Артериальная гипертензия I стадии, 1-й степени, риск 2».

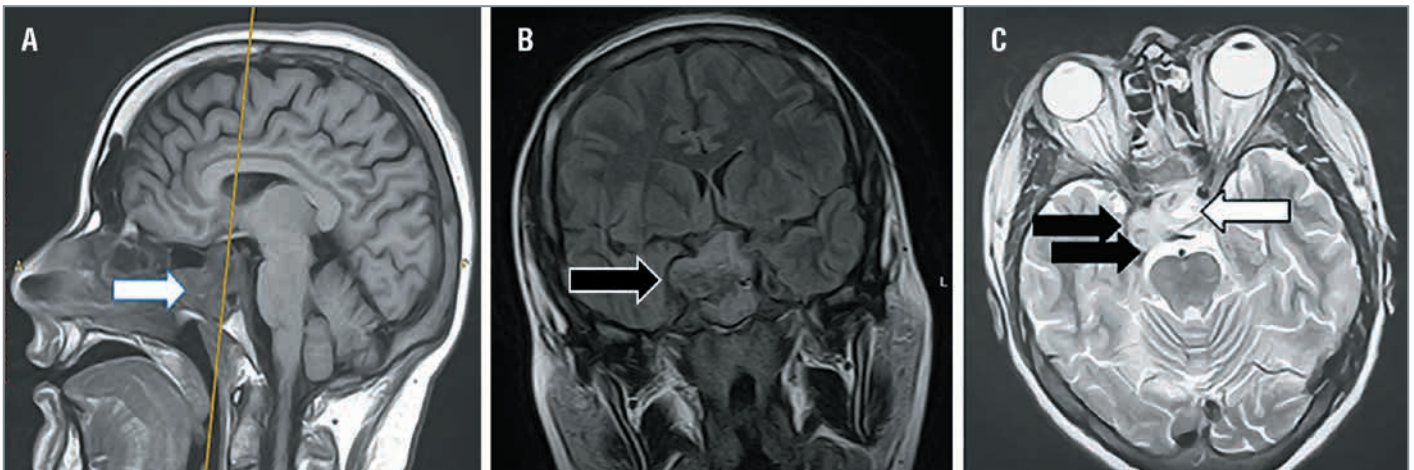
В связи с выявленной эндо-супра-ретро-анте-инфра-латеро-(D)-селлярной макроаденомой гипофиза с кровоизлиянием, остро развившейся компрессионной нейропатией правых III, IV, VI черепно-мозговых нервов, с целью устранения компрессии невралных структур, предотвращения нарастания необратимого неврологического дефицита и гистологической верификации опухоли гипофиза проведен консилиум с участием главных внештатных специалистов ДЗМ по профилям и рекомендовано экстренное оперативное лечение в условиях ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского». В сроке 13–14 нед. беременности выполнена экстренная нейрохирургическая операция: эндоназальное трансфеноидальное эндоскопическое удаление эндо-супра-инфра-латероселлярной макроаденомы гипофиза с кровоизлиянием (рис. 2).

Гистологическое исследование: хромофобная макроаденома гипофиза с кровоизлияниями разной давности (рис. 3).

В раннем послеоперационном периоде диагностирован частичный гипопитуитаризм: вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм. Пациентке назначена заместительная терапия: гидрокортизон 20 мг/сут по схеме 10 мг в 08:00, 10 мг в 13:00, левотироксин натрия 50 мг/сут.

На 6-е сутки после операции в связи с эпизодом лихорадки до 38,5 °С проведен анализ мазка из носоглотки. Методом

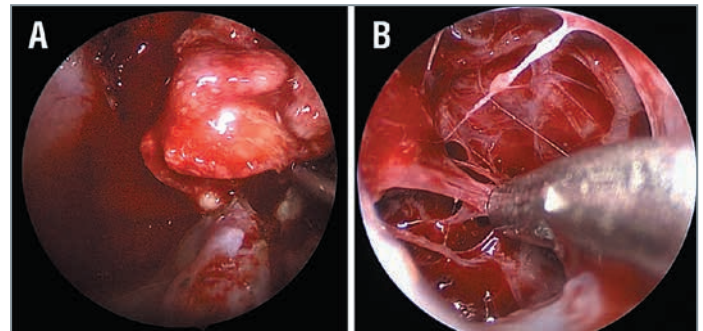




**Рис. 1.** Магнитно-резонансные томограммы пациентки до операции: аденома гипофиза 34×35×38 мм, со «свежим» кровоизлиянием (С, белая стрелка), с разрушением дна и передней стенки турецкого седла, с прорастанием в основную пазуху (А) и правый кавернозный синус (В, С, черные стрелки)

**Fig. 1.** Magnetic resonance images of the patient before the surgery: pituitary adenoma, 34×35×38 mm, with “fresh” hemorrhage (C, white arrow) with the destruction of anterior wall and floor of the sella turcica and the invasion into the sphenoid (A) and right cavernous sinuses (B, C, black arrows)

полимеразной цепной реакции выявлен SARS-CoV-2. Титр антител на COVID nCoV IgM: 0,09 (<2), nCoV IgG: 0,47 (<10). С диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19, легкое течение» пациентка госпитализирована в ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ. В условиях инфекционного стационара пациентка продолжала получать заместительную гормональную терапию, противовирусная терапия не проводилась. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином эноксапарин натрия 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл 2 р/сут подкожно под контролем анти-Ха-активности. После выписки из стационара пациентка в течение 2 нед. находилась под инфекционным надзором и ежедневным мониторингом специалистами Акушерского дистанционного консультативного центра ДЗМ, а также аудиоконтролем женской консультации. Пациентка отнесена к группе очень высокого риска развития осложнений беременности и родов. Ведение осуществлялось ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» с информированием главных внештатных специалистов по профилям. План ведения пациентки корректировался в соответствии с результатами

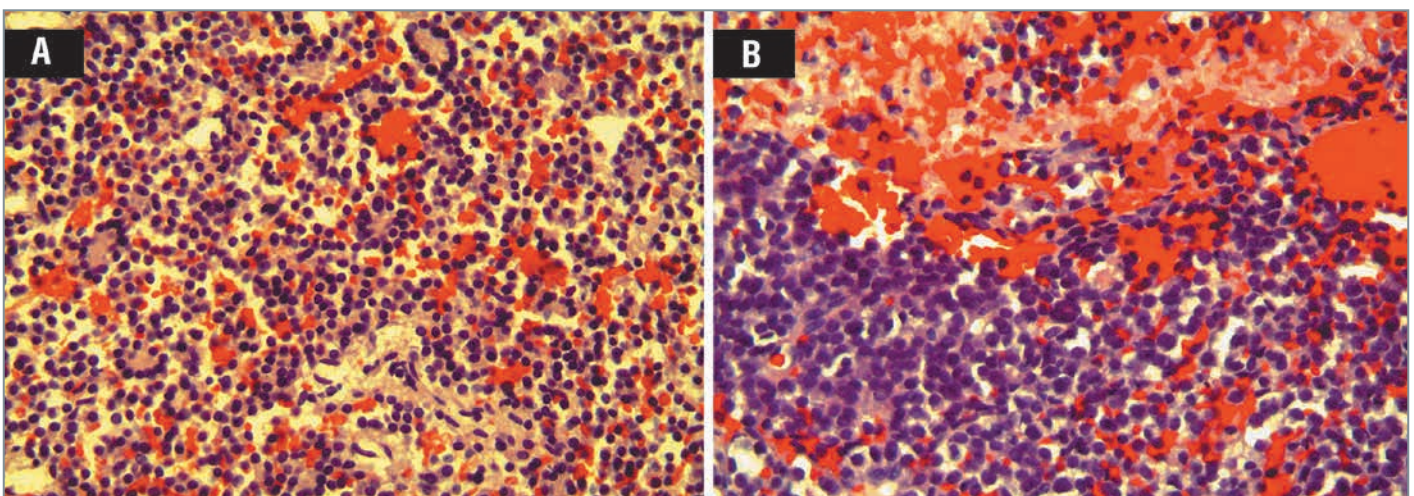


**Рис. 2.** Интраоперационные фото эндоназального эндоскопического удаления эндо-инфра-супра-латероселлярной аденомы гипофиза.

A — вид опухоли (основная пазуха, эндоскоп 0 градусов); B — кавернозный синус после удаления опухоли (эндоскоп 30°)

**Fig. 2.** Intraoperative photo of the endonasal removal of endo-infra-supra-laterocellular pituitary adenoma.

A – visualized tumor (the sphenoid sinus, 0-degree endoscope); B – the cavernous sinus after removal of the tumor (30-degree endoscope)



**Рис. 3.** Результаты гистологического исследования. Окраска гематоксилином и эозином. ×400.

A — аденома гипофиза с полнокровными сосудами; B — кровоизлияние в аденому гипофиза

**Fig. 3.** Histological findings. Hematoxylin and eosin staining. ×400.

A — pituitary adenoma with plethoric vessels; B — hemorrhagic pituitary adenoma



динамического клинико-лабораторного обследования и рекомендациями специалистов (эндокринолога, невролога, офтальмолога, нейрохирурга).

С 20 нед. беременности у пациентки появились жалобы на постоянную жажду (прием до 7 л воды в день) и частое мочеиспускание. Консультирована эндокринологом ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Показатели ГТГ,  $T_4$  св в пределах референсных значений. Проба Зимницкого: дневной диурез 1650 мл, суточный — 3200 мл, ночной — 1550 мл. Относительная плотность мочи 1000–1002 во всех пробах. Учитывая наличие полиурии до 3200 л/сут, изостенурии, связь данных изменений с оперативным вмешательством, был диагностирован центральный несахарный диабет. Назначен десмопрессин 60 мкг 1 р/сут с контролем диуреза. По дневнику самоконтроля гликемия натощак составила 5,8–6,8 ммоль/л, постпрандиальная гликемия больной не контролировалась. Рекомендована инсулинотерапия: левемир 4–6 ЕД на ночь, с контролем гликемии. Рекомендовано продолжить прием левотироксина до 75 мкг/сут, гидрокортизона 20 мг/сут. В связи с отсутствием целевых показателей гликемии сахарного диабета и подозрением на развитие несахарного диабета пациентке рекомендована госпитализация в отделение эндокринологии для обследования и подбора лечения. От госпитализации пациентка отказалась.

По результатам 2-го пренатального скрининга, динамического УЗ-контроля, фетометрии и доплерометрии в 25 нед. беременности патологии не выявлено.

В 26 нед. беременности пациентка консультирована нейрохирургом ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» и эндокринологом, специализирующимся на ведении беременных женщин с эндокринной патологией в г. Москве. Диагноз: «Беременность 25–26 нед. Головное предлежание. Частичный гипопитуитаризм: вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз. Транзиторный центральный несахарный диабет. Состояние после трансназальной аденомэктомии по поводу апоплексии эндо-супра-инфра-латероселлярной макроаденомы гипофиза и остро развившейся компрессионной нейропатии III, IV, VI черепно-мозговых нервов. Гестационный сахарный диабет. Ожирение 1-й степени». Принято решение о плановом проведении МРТ головного мозга в послеродовом периоде.

Дальнейшее амбулаторное наблюдение осуществлялось междисциплинарным консилиумом ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». С 36-й недели в связи с отсутствием полиурии пациентка самостоятельно прекратила прием десмопрессина. Показатели гемодинамики и данные клинико-лабораторного обследования на фоне проводимой терапии в пределах нормы. Дородовая госпитализация осуществлена в сроке 37–38 нед. беременности в роддом ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». В 38+6 нед. проведено оперативное родоразрешение — лапаротомия по Жюел — Кохену, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Извлечен доношенный мальчик весом 3030 г, ростом 50 см, оценка состояния по шкале Апгар 7/8 баллов. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений назначена антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами — эноксапарин натрия 4000 анти-ХА МЕ/0,4 мл 2 р/сут подкожно. Выписана с ребенком в удовлетворительном состоянии на 3-и сутки после родоразрешения. Послеоперационный период протекал без особенностей на фоне заместительной гормональной терапии левотироксином в дозе 75 мкг/сут.

Доза глюкокортикостероидов снижена до 15 мг/сут и до 10 мг/сут через 2 нед. В связи со стабильным уровнем гликемии <5,5 ммоль/л натощак и <7,8 ммоль после еды инсулинотерапия отменена. По данным МРТ гипоталамо-гипофизарной области головного мозга с контрастированием через 3 мес. после оперативного родоразрешения: в придаточных пазухах носа отмечается фрагментарное утолщение слизистой, в левой гайморовой пазухе киста 20 мм. Гипофиз четко не дифференцируется, турецкое седло выстилает фиброзная ткань, не накапливающая контрастный препарат. В турецкое седло пролабирует супраселлярная цистерна. Воронка гипофиза визуализируется, смещена влево. Хиазма интактна. Параселлярно справа отмечается кистозный участок 8×4 мм (вероятно, послеоперационные изменения) (рис. 4).

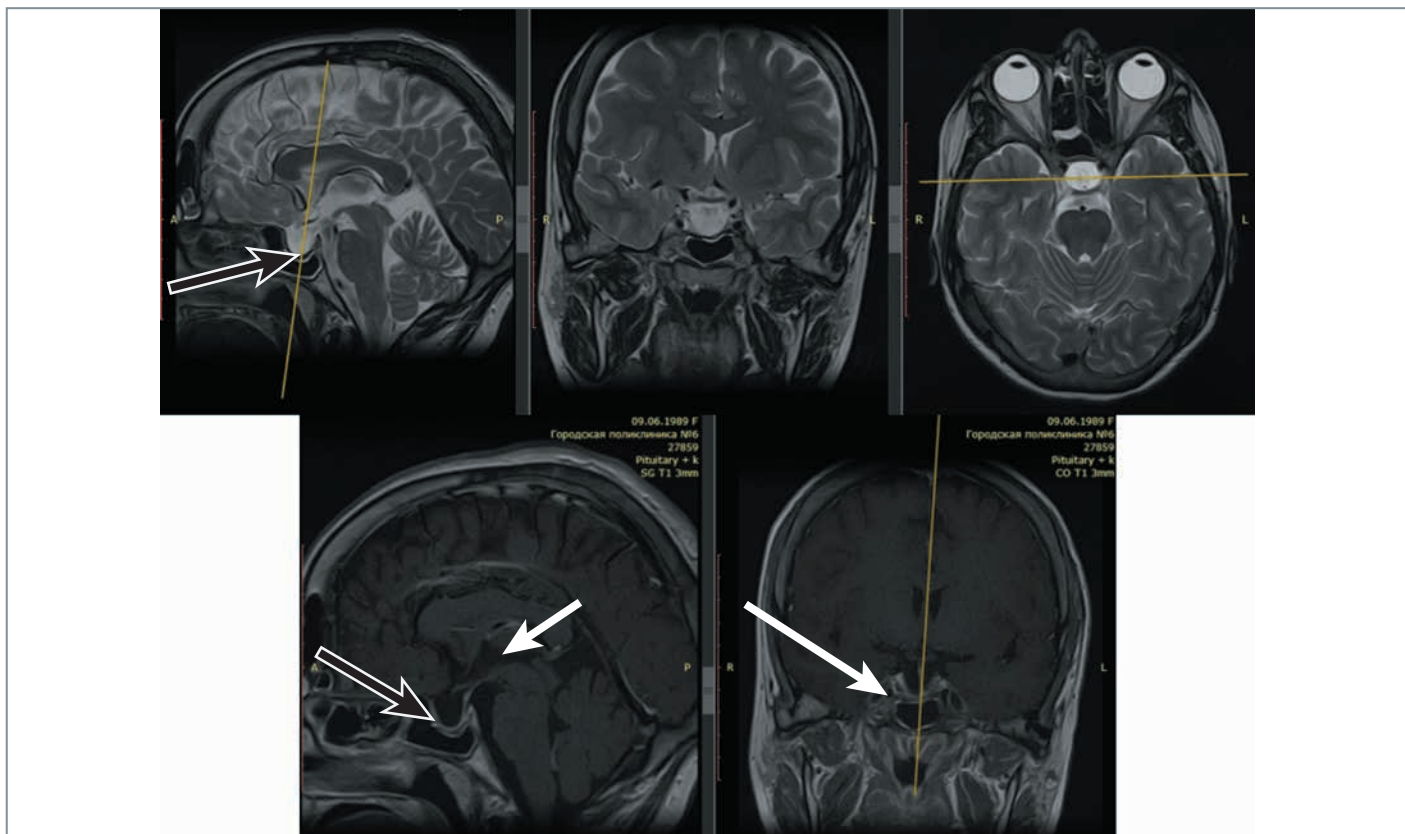
Пациентке рекомендовано дальнейшее наблюдение у эндокринолога и нейрохирурга.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Прогноз при частичном или пангипопитуитаризме определяется основной причиной поражения аденогипофиза, своевременностью и адекватностью проводимых лечебных мероприятий. В последнее время благодаря внедрению в клиническую практику малоинвазивных оперативных методов лечения аденомы гипофиза возможность вынашивания и благоприятного исхода беременности при данной патологии значительно возросла [9]. В представленном клиническом наблюдении не диагностированная до беременности аденома гипофиза впервые проявилась апоплексией в сроке беременности 12–13 нед. с развитием яркой клинической картины в виде выраженной головной боли, многократной рвоты, двоением в глазах и правосторонним птозом. Апоплексия гипофиза диагностирована при проведении МРТ с контрастированием. Вероятной причиной апоплексии был активный рост аденомы на фоне беременности [9]. Проведена неотложная декомпрессия гипофиза трансфеноидальным доступом на фоне глюкокортикоидной терапии. Проявления частичного гипопитуитаризма в виде вторичного гипокортицизма, вторичного гипотиреоза и транзиторного несахарного диабета купированы гормональной заместительной терапией гидрокортизоном и левотироксином, а также назначением десмопрессина [16–18]. Таким образом, своевременная диагностика, оперативно принятое решение о хирургическом лечении аденомы гипофиза с последующим ведением пациентки мультидисциплинарной командой позволили пролонгировать беременность и обеспечить родоразрешение в сроке 38 нед.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В случае радикального лечения причин пангипопитуитаризма и адекватно подобранной дозы заместительной гормонотерапии прогноз у пациентов благоприятный. Ведение таких пациентов требует динамического мониторинга жизненно важных функций и наблюдения у эндокринолога, нейрохирурга и акушера-гинеколога. Мультидисциплинарный подход обеспечивает эффективное лечение основного заболевания, возможность родоразрешения при доношенной беременности и дальнейшее высокое качество жизни матери и ребенка.



**Рис. 4.** Магнитно-резонансные томограммы с контрастным усилением через 3 мес после операции: пустое турецкое седло — свободная от опухоли супраселлярная цистерна, гипофиз сохранен (черные стрелки); гипофиз и его стебель (белые стрелки)

**Fig. 4.** Contrast-enhanced magnetic resonance images of the patient 3 months after the surgery: hollow sella turcica — the tumor-free suprasellar cistern; the pituitary gland is preserved (black arrows); the pituitary gland and its stalk (white arrows)

### Литература

1. Чербилло В.Ю., Курнухина М.Ю. Исследование качества жизни больных с аденомами гипофиза в до- и послеоперационном периодах. Вопросы нейрохирургии. 2019;2:11–16. DOI: 10.17116/neiro20198302111.
2. Махкамов К.Э., Азизов М.М. Результаты хирургических вмешательств у больных с аденомами гипофиза, осложненными питуитарной апоплексией. Вестник экстренной медицины. 2010;1:45–50.
3. Терещенко И.В. Апоплексия в аденоме гипофиза. Клиническая медицина. 2017;95(2):177–180. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-177-180.
4. Акмырадов С.Т., Шанько Ю.Г., Журавлев В.А. Соматотропинпродуцирующие аденомы гипофиза: современные методы диагностики и лечения. Обзор литературы. Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. 2021;11(2):211–224. DOI: 10.34883/PI.2021.11.2.036.
5. Плетнев Р.В., Чербилло В.Ю., Шатилова А.С., Байрамова С.А. Случай эндоскопического трансфеноидального удаления аденомы гипофиза у пациента с множественной эндокринной неоплазией 1-го типа (men1). Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2022;7:527–534. DOI: 10.33920/med-01-2207-07.
6. Jemel M., Kandara H., Riahi M. et al. Gestational pituitary apoplexy: Case series and review of the literature. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2019;48(10):873–881. DOI: 10.1016/j.jogoh.2019.05.005.
7. Астафьева Л.И., Чернов И.В., Чехонин И.В. и др. Аденомы гипофиза: современные принципы диагностики и лечения. Нейрохирургия. 2020;22(4):94–111. DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-4-94-111.
8. Laway B.A. Pregnancy in acromegaly. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2015;6(6):267–272. DOI: 10.1177/2042018815603927. PMID: 26623004.
9. Калинин П.Л., Кутин М.А., Лубнин А.Ю. и др. Хирургические подходы к лечению аденом гипофиза у беременных женщин (обзор литературы и клиническое наблюдение). Проблемы репродукции. 2022;28(2):110–118. DOI: 10.17116/repro20228021110.
10. Gondim J., Ramos Júnior F., Pinheiro I. et al. Minimally invasive pituitary surgery in a hemorrhagic necrosis of adenoma during pregnancy. Minim Invasive Neurosurg. 2003;46(3):173–176. DOI: 10.1055/s-2003-40734.
11. Glezer A., Bronstein M.D. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. Arch Endocrinol Metab. 2015;59(3):259–264. DOI: 10.1590/2359-3997000000047.

12. Piantanida E., Gallo D., Lombardi V. et al. Pituitary apoplexy during pregnancy: a rare, but dangerous headache. J Endocrinol Invest. 2014;37:789–797. DOI: 10.1007/s40618-014-0095-4.
13. Азизов М.М. Острое нарушение мозгового кровообращения при аденомах гипофиза, осложненных питуитарной апоплексией. Российский онкологический журнал. 2016;21(3):136–139. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-136-139.
14. Russ S., Anastasopoulou C., Shafiq I. Pituitary Adenoma. 2022 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32119338.
15. Kato Y., Ogawa Y., Tominaga T. Treatment and therapeutic strategies for pituitary apoplexy in pregnancy: a case series. J Med Case Rep. 2021;15(1)289. DOI: 10.1186/s13256-021-02892-5.
16. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(2):364–389. DOI: 10.1210/clinem.2015-1710.
17. Lebbe M., Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78:497–502. DOI: 10.1111/cen.12097.
18. Bancos L., Hahner S., Tomlinson J., Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:216–226. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1.

### References

1. Cherebillo V.Yu., Kurnukhina M.Yu. Quality of life in patients with pituitary adenomas in the pre- and postoperative period. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko. 2019;83(2):11–16 (in Russ., in English). DOI: 10.17116/neiro20198302111.
2. Mahkamov K.E., Azizov M.M. Result of transsphenoidal surgery of pituitary adenomas with intratumoral hemorrhage. The Bulletin of Emergency Medicine. 2010;1:45–50 (in Russ.).
3. Tereshchenko I.V. Pituitary adenoma apoplexy. Klin med. 2017;95(2):177–180 (in Russ.). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-2-177-180.
4. Akmyradov S., Shanko Yu., Zhurauliou U. Somatotropin-producing pituitary adenomas: modern methods of diagnostics and treatment. literature review. Neurology and Neurosurgery Eastern Europe. 2021;11(2):211–224. DOI: 10.34883/PI.2021.11.2.036.



5. Pletnev R.V., Cherebillo V.Yu., Shatilova A.S., Bairamova S.A. A case of endoscopic transphenoidal resection of a pituitary adenoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2022;7:527–534. DOI: 10.33920/med-01-2207-07.
6. Jemel M., Kandara H., Riahi M. et al. Gestational pituitary apoplexy: Case series and review of the literature. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019;48(10):873–881. DOI: 10.1016/j.jogoh.2019.05.005.
7. Astafyeva L.I., Chernov I.V., Chekhonin I.V. et al. Pituitary adenomas: current principles of diagnosis and treatment. *Russian journal of neurosurgery*. 2020;22(4):94–111 (in Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-4-94-111.
8. Laway B.A. Pregnancy in acromegaly. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2015;6(6):267–272. DOI: 10.1177/2042018815603927. PMID: 26623004.
9. Kalinin P.L., Kutin M.A., Lubnin A.Yu. et al. Surgical approaches to the treatment of pituitary adenomas in pregnant women (literature review and clinical observation). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(2):110–118 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20228021110.
10. Gondim J., Ramos Júnior F., Pinheiro I. et al. Minimally invasive pituitary surgery in a hemorrhagic necrosis of adenoma during pregnancy. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003;46(3):173–176. DOI: 10.1055/s-2003-40734.
11. Glezer A., Bronstein M.D. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(3):259–264. DOI: 10.1590/2359-3997000000047.
12. Piantanida E., Gallo D., Lombardi V. et al. Pituitary apoplexy during pregnancy: a rare, but dangerous headache. *J Endocrinol Invest*. 2014;37:789–797. DOI: 10.1007/s40618-014-0095-4.
13. Azizov M.M. Acute stroke in pituitary adenomas complicated by pituitary apoplexy. *Russian Journal of Oncology*. 2016;21(3):136–139 (in Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-3-136-139.
14. Russ S., Anastasopoulou C., Shafiq I. Pituitary Adenoma. 2022 Jul 24. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 32119338.
15. Kato Y., Ogawa Y., Tominaga T. Treatment and therapeutic strategies for pituitary apoplexy in pregnancy: a case series. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):289. DOI: 10.1186/s13256-021-02892-5.
16. Bornstein S.R., Allolio B., Arlt W. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364–389. DOI: 10.1210/jc.2015-1710.
17. Lebbe M., Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:497–502. DOI: 10.1111/cen.12097.
18. Bancos I., Hahner S., Tomlinson J., Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:216–226. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Баракина Ольга Васильевна** — к.м.н., заведующая филиалом № 2 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 125363, Россия, г. Москва, ул. Штурвальная, д. 7, корп. 1; ORCID iD 0000-0002-7597-7815.

**Маркова Татьяна Николаевна** — д.м.н., заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-8798-887X.

**Исмаилова Сельминат Гаджикеримовна** — к.м.н., заведующая отделом по организации работы с женскими консультациями ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0003-2469-4345.

**Годков Иван Михайлович** — к.м.н., руководитель службы нейрохирургии и нейротравмы ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8; доцент кафедры фундаментальной нейрохирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8651-9986.

**Грабовский Василий Михайлович** — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7048-4827.

**Козлов Павел Васильевич** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0002-9916-6128.

**Контактная информация:** Маркова Татьяна Николаевна, e-mail: markovatn18@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 26.09.2022.**

**Поступила после рецензирования 19.10.2022.**

**Принята в печать 14.11.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga V. Barakina** — C. Sc. (Med.), Head of Branch No. 2, City Clinical Hospital No. 52; 7–1, Shturvalnaya str., Moscow, 125363, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7597-7815.

**Tatyana N. Markova** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Endocrinological Department, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8798-887X.

**Selminat G. Ismailova** — C. Sc. (Med.), Head of the Department for Organizing Cooperation with Women's Care Clinics, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2469-4345.

**Ivan M. Godkov** — C. Sc. (Med.), Head of the Neurosurgery and Neurotrauma Service, Moscow Multi-profile Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosensky stan str., Kommunarka village, Sosensko settlement, Moscow, 108814, Russian Federation; associate professor of the Department of Fundamental Neurosurgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8651-9986.

**Vasily M. Grabovsky** — Deputy Chief Doctor for Obstetrics and Gynecology, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7048-4827.

**Pavel V. Kozlov** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0002-9916-6128.

**Contact information:** Tatyana N. Markova, e-mail: markovatn18@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 26.09.2022.**

**Revised 19.10.2022.**

**Accepted 14.11.2022.**



сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы  
в разделе «Избранное» после регистрации  
в личном кабинете!

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339

## Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности

А.С. Левина<sup>1,2</sup>, И.В. Бабаченко<sup>1,2</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Т.А. Чеботарева<sup>3</sup>, О.И. Демина<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение:** терапия часто болеющих детей (ЧБД) с хронической герпесвирусной инфекцией включает в себя противовирусные и иммуномодулирующие препараты с учетом имеющейся у данной категории пациентов иммуносупрессии. По нашим данным, судя по частоте заболеваний и репликативной активности вирусов, отсутствие эффекта терапии может достигать 22%.

**Цель исследования:** установить спектр редких вариантов генов, ассоциированных с развитием первичных иммунодефицитов (ПИД), выявленных у ЧБД с упорной, активной персистенцией герпесвирусных инфекций, не ответивших на повторные курсы противовирусной и иммуностропной терапии.

**Материал и методы:** образцы ДНК 33 ЧБД с хронической герпесвирусной инфекцией, не ответивших на терапию, проанализированы методом таргетного высокопроизводительного секвенирования на предмет наличия мутаций в генах, ответственных за ПИД.

**Результаты исследования:** патогенные варианты, соответствующие потенциальному диагнозу ПИД, выявлены у 2 (6,1%) детей. У 54,5% детей выявлены редкие варианты генов, ассоциированные с развитием аутовоспалительных заболеваний. Наиболее часто выявляли вариант гена *NLRP3* p.Gln705Lys — у 5 (15,2%) детей. Редкие варианты гена *MEFV* (*MEFV* p.Thr767Ile и *MEFV* p.Lys695Arg) выявлены у 3 (9,2%) детей. У 7 (21,2%) детей определены редкие варианты гена *NOD2*, из них *NOD2* p.Leu1007fs — у 4 (12,2%) детей.

**Выводы:** неэффективность терапии ЧБД с хронической герпесвирусной инфекцией, вероятно, связана с врожденными особенностями иммунной системы и является основанием для направления ребенка на консультацию иммунолога и проведение молекулярно-генетического исследования. Выявление более чем у половины пациентов редких вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными заболеваниями, указывает на то, что под маской частых, ежемесячных заболеваний с лихорадкой может скрываться стертая, а иногда и типичная форма аутовоспалительного заболевания, несмотря на выявление у ребенка маркеров вирусных и бактериальных агентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** часто болеющие дети, хроническая герпесвирусная инфекция, редкие варианты генов, первичный иммунодефицит.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В. и др. Терапия хронической герпесвирусной инфекции у часто болеющих детей. Возможные причины неэффективности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):332–339. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339.

## Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible causes of inefficiency

A.S. Levina<sup>1,2</sup>, I.V. Babachenko<sup>1,2</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, T.A. Chebotareva<sup>3</sup>, O.I. Demina<sup>3</sup><sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup>Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Background:** therapy for frequently ill children (FIC) with chronic herpesvirus infection includes antivirals and immunomodulators as these patients are considered immunocompromised. According to our data based on the prevalence of diseases and the viral replication activity, therapy may fail in 22% of cases.

**Aim:** to identify a spectrum of rare genetic variants associated with primary immunodeficiency (PID) detected in FIC with stable, active persistence of herpesvirus infections that were resistant to repeat courses of antiviral and immunotropic therapy.

**Patients and Methods:** DNA samples of 33 frequently ill children with chronic herpesvirus infection who did not respond to therapy were analyzed using targeted high-throughput multigene sequencing to identify mutations in PID-associated genes.

**Results:** pathogenic variants matching the potential diagnosis of PID were identified in two (6.1%) children. Rare genetic variants associated with the development of autoinflammatory diseases were found in 54.5% of cases. The p.Gln705Lys *NLRP3* gene variant was the most common finding — it was detected in 5 (15.2%) children. Rare variants of the *MEFV* gene (*MEFV* p.Thr767Ile and *MEFV* p.Lys695Arg) were found in three (9.2%) children. In seven (21.2%) children rare variants of the *NOD2* gene were identified, in four of them (12.2%) it was *NOD2* p.Leu1007fs.

**Conclusions:** the inefficiency of therapy in frequently ill children with chronic herpesvirus infection could be associated with characteristics of the innate immune system. Such children should be referred to immunology consultant and undergo molecular genetic testing. The detection

of rare genetic variants associated with autoinflammatory diseases in more than half of the patients indicates that frequent (occurring every month) diseases with fever may mimic hidden or sometimes typical autoinflammatory diseases, despite the detection of the markers of viral and bacterial agents in a child.

**KEYWORDS:** frequently ill children, chronic herpesvirus infection, rare genetic variants, primary immunodeficiency.

**FOR CITATION:** *Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V. et al. Therapy of chronic herpesvirus infection in frequently ill children. Possible causes of inefficiency. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):332–339 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-332-339.*

## ВВЕДЕНИЕ

Термин «часто болеющие дети» (ЧБД) стал использоваться в отечественной медицинской литературе в начале 1980-х годов. В мировой литературе также дискутируются причины, методы диагностики, лечения и профилактики частых респираторных заболеваний у детей, при этом используется термин "recurrence infections" — «повторные, рецидивирующие инфекции». В данную группу включают детей с повышенной восприимчивостью к респираторным инфекциям, у которых не диагностировано врожденное или приобретенное заболевание, проявляющееся подобной симптоматикой. Наиболее часто критериями включения в группу ЧБД являются: 8 или более эпизодов респираторных инфекций в год у детей в возрасте до 3 лет и 6 или более — у детей старше 3 лет; более 3 отитов за 6 мес. (или более 4 — за 12 мес.); более 3 эпизодов тонзиллита в год; более 3 инфекций нижних дыхательных путей в год [1]. Согласно эпидемиологическим исследованиям от 10 до 15% детей в возрасте до 6 лет в мире страдают рекуррентными респираторными инфекциями. Причины повышенной заболеваемости детей крайне многообразны. К ним относятся: период социализации ребенка (переход из узкого круга семьи в широкий круг детского коллектива, часто сопровождаемый стрессом); повторные инфекционные заболевания и их затяжное или хроническое течение при поздней диагностике и неадекватной терапии; аллергия; анатомические дефекты; иммунодефицитные состояния в результате избыточных физических и эмоциональных нагрузок, недостаточность макро- и микронутриентов; врожденные нарушения иммунной системы — первичные иммунодефициты (ПИД) [1, 2].

С рецидивирующим течением респираторных заболеваний тесно связана активная персистенция вирусов из семейства *Herpesviridae*, инфицированность которыми населения нашей страны к взрослому возрасту превышает 90% [3]. Герпесвирусные инфекции (ГВИ) являются классическим примером пожизненной оппортунистической инфекции, тяжелая форма которой, как и рецидивирующее, затяжное или хроническое течение, свидетельствует об иммуносупрессии. Вместе с тем любая активно персистирующая инфекция усугубляет имеющийся иммунодефицит, запуская этим порочный круг новых суперинфекций, и часто становится триггером иммунопатологических реакций.

Согласно многочисленным данным литературы обнаружение маркеров активной ГВИ является одной из наиболее частых находок при проведении этиологической диагностики у ЧБД. По данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, при обследовании 243 детей с рекуррентным течением респираторных заболеваний у 86,8% пациентов были выявлены ДНК герпесвирусов в крови или слюне: вируса герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа — в 65,4% случаев, вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) — в 63,7%, цитомегаловируса (ЦМВ) — в 30,5%, а в 56,0% случаев диагностирована сочетанная ГВИ. Причем если у дошкольников ДНК герпес-

вирусов в большинстве (75,0%) случаев выявляли в крови, то у ЧБД школьного возраста ДНК герпесвирусов выявляли в крови только в 33% случаев [4]. По данным Е.В. Мелехиной и соавт. [5], при обследовании 958 детей с ежемесячными респираторными заболеваниями ДНК и/или ранние антигены ГВИ выявляли в крови у 37% пациентов в возрасте от 1 года до 4 лет и у 26% — старше 4 лет, тогда как у здоровых детей — только в 5,6% случаев. Еще чаще активные формы ГВИ диагностировали у детей с респираторной инфекцией, требующей госпитализации, — у 39% пациентов в возрасте от 1 года до 4 лет и у 43% — старше 4 лет.

Активные ГВИ у ЧБД часто сочетаются с другими персистирующими инфекционными агентами бактериальной, вирусной и протозойной природы. Затяжной, рецидивирующий воспалительный процесс в верхних и нижних дыхательных путях часто приводит к формированию хронической соматической патологии, в первую очередь ЛОР-органов. При обследовании ЧБД в возрасте от 3 до 6 лет мы выявляли стрептококковую инфекцию в 16%, микоплазменную — в 10%, хламидийную — в 4% случаев. У 84% детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрасте от 3 до 6 лет диагностировали хронический аденоидит с обильным ростом условно-патогенных бактериальных возбудителей у половины пациентов. У ЧБД школьного возраста персистирующие инфекции определяются реже, но отмечается высокая частота соматической патологии: хронический тонзиллит у 43% и хронический синусит у 14% детей старше 12 лет, аллергический ринит у 23% детей от 7 до 17 лет [6].

Исследования иммунного статуса ЧБД с хроническим течением ГВИ демонстрируют признаки дефицита преимущественно Т-клеточного звена. Так, в исследовании, проведенном в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в 2012 г., при обследовании 54 детей с хронической ГВИ выявлен существенный дефицит клеток с кластерами дифференцировки CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup> и CD20<sup>+</sup>, повышение концентрации циркулирующих иммунных комплексов в крови и резко сниженную реакцию бласттрансформации лимфоцитов, стимулированных фитогемагглютинином [7]. Данные катамнестического наблюдения за детьми после перенесенного инфекционного мононуклеоза (ИМ), вызванного первичной ВЭБ-инфекцией, подтвердили прогнозируемые риски хронического течения ГВИ у детей с низким уровнем атипичных мононуклеаров, менее 7,4% от всех Т-цитотоксических лимфоцитов (процент CD8<sup>+</sup>AM от CD45RA), а также с иммунорегуляторным индексом более 1,2 [8]. В исследовании принимали участие дети с первым эпизодом ИМ, поступившие в инфекционные отделения в разгар болезни. У 16 (15%) пациентов более 6 мес. сохранялись клинические проявления в виде лимфаденопатии, тонзиллита, субфебрилитета, а также обнаруживались лабораторные маркеры активной ГВИ. Анализ показал, что наибольший риск формирования хронической ГВИ у детей имеется при ИМ ВЭБ-этиологии, особенно первич-



ной в моноварианте: у 8 (27,6%) из 29 детей с моно-ВЭБ-инфекцией не отмечалось клинико-лабораторного выздоровления спустя 6 мес. после перенесенного заболевания [8].

В работе И.В. Нестеровой и соавт. [9] также продемонстрирована недостаточность противовирусного иммунитета при обследовании 198 взрослых пациентов, страдающих хроническими моно- и микст-ГВИ: нарушения индуцированной продукции интерферона  $\alpha$  и  $\gamma$ , дефицит цитотоксических Т-лимфоцитов, дефицит естественных киллерных клеток и/или неадекватное отсутствие их активации, нейтропения [9].

Таким образом, терапия пациентов с рекуррентным течением респираторных инфекций представляет собой трудную задачу в связи с наличием иммунодефицитного состояния, персистирующей, как правило, сочетанной инфекции, сопутствующей соматической патологии. Эффективность лечения в большой степени зависит от качества клинической и лабораторной диагностики.

В настоящее время в терапии хронических заболеваний, ассоциированных с ГВИ, при сохранении доказанной вирусной активности применяют противовирусные препараты из группы ациклических аналогов нуклеозидов (ацикловир, ганцикловир, валацикловир, валганцикловир, фамцикловир); ациклических аналогов нуклеотидов (цидофовир, адефовир); аналогов пирозидов (фоскарнет). Данные препараты подавляют репликативную активность вируса на период лечения, однако не позволяют добиться эрадикации возбудителя. В педиатрии вышеперечисленные препараты, за исключением ацикловира, используются по узким показаниям при тяжелых формах и жизнеугрожающих состояниях из-за своей токсичности и побочных эффектов. Несмотря на рост частоты выявления резистентных штаммов, ацикловир, как правило, высокоэффективен в отношении вирусов простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, в меньшей степени — в отношении ВЭБ и ВГЧ 3-го типа, в терапии которых используют высокие дозы препарата.

Применение новых высокотехнологичных методов таргетной терапии ГВИ препаратами моноклональных антител, иммунной клеточной CD8<sup>+</sup>-терапии, трансплантации костного мозга ограничено в силу технических сложностей, отсутствия стандартизированных методов и показано главным образом лицам с выраженными нарушениями иммунитета, гемофагоцитозом, посттрансплантационными лимфолиферативными заболеваниями [10]. Разработана и широко используется в практике неспецифическая и специфическая иммунотерапия хронических ГВИ с использованием рекомбинантных цитокинов (интерферона  $\alpha$ , интерлейкинов — ронколейкина, беталейкина), индукторов интерферонов, внутривенных иммуноглобулинов, вакцины против ВПГ 1-го и 2-го типа.

Одним из наиболее часто используемых препаратов с неспецифическим противовирусным и иммуномодулирующим действием является инозин пранобекс (Нормомед<sup>®</sup>, АО «Валента Фарм»), способный стимулировать активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров, повышать продукцию IgG, интерферона  $\gamma$ , интерлейкинов (ИЛ) 1 и 2, потенцировать хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов. Эффективность инозина пранобекса и препарата Нормомед<sup>®</sup> в частности продемонстрирована при терапии хронических и рецидивирующих ГВИ, в том числе у ЧБД [11–13].

В работе Э.Н. Симованьян и соавт. [14] показано, что применение инозина пранобекса в комбинации с ин-

терфероном  $\alpha_{2b}$  в группе детей с острой ВЭБ-инфекцией способствовало достоверному сокращению длительности лихорадки, катарального синдрома, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии по сравнению с группой пациентов, которым назначали только интерферон  $\alpha_{2b}$ . Иммуномодулирующая активность препарата проявлялась повышением количества иммунокомпетентных клеток, синтеза иммуноглобулинов А, М, G, интерферонов  $\alpha$  и  $\gamma$  [14]. Аналогичные исследования сравнительной эффективности монотерапии инозином пранобексом, интерфероном  $\alpha$  и их комбинацией проведены А.Е. Митрофановым и соавт. [15]. В группе больных, получающих комбинированную терапию, отмечен более высокий терапевтический эффект — выраженная положительная динамика клинических и лабораторных проявлений заболевания по сравнению с детьми, получавшими монотерапию.

Эффективность различных схем терапии с использованием инозина пранобекса, рекомбинантного интерферона  $\alpha_{2b}$ , меглума акридоната, как в виде монотерапии, так и в сочетании у ЧБД с активной инфекцией, обусловленной ВГЧ-6, была показана Е.В. Мелехиной и соавт. [13].

В опубликованной нами ранее работе [4] представлены результаты дифференцированной в зависимости от этиологии персистирующей инфекции этиотропной и иммуотропной терапии ЧБД. Комбинированные схемы включали в себя поэтапное применение препаратов интерферона  $\alpha_{2b}$  и индукторов интерферона меглума акридоната, тилорона либо инозина пранобекса. Дополнительно ацикловир получали пациенты с инфекцией, вызванной ВЭБ и ВПГ-1, -2. По показаниям часть детей получали антибактериальные препараты. Представленная комбинированная терапия ЧБД позволила в 78% случаев достигнуть стабильной (при наблюдении в течение года) нормализации состояния — купирования катарального, лимфолиферативного и астенического синдромов, снижения частоты эпизодов острых респираторных инфекций.

У части детей, несмотря на проведенную комплексную, иногда повторными курсами, терапию, сохранялись симптомы хронического или рецидивирующего заболевания и лабораторные признаки активности ГВИ. Можно предположить, что низкая эффективность терапии у таких детей связана со значимыми врожденными дефектами иммунной системы. В рамках проекта по изучению причин рекуррентных респираторных инфекций у детей у некоторых из таких пациентов было проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК на предмет наличия мутаций в генах, ассоциированных с ПИД.

**Цель исследования:** установить спектр редких вариантов генов, ассоциированных с развитием ПИД, выявленных у ЧБД с упорной, активной персистенцией ГВИ, не ответивших на повторные курсы противовирусной и иммуотропной терапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК 33 пациентов, из них 17 (51,5%) мальчиков, в возрасте от 2 до 17 лет (средний возраст 6,8±1,2 года) с хронической ГВИ и рекуррентным течением респираторных инфекций, рефрактерных к проводимой этиотропной и иммуотропной терапии.

**Таблица 1.** Редкие варианты генов ПИД с аутосомно-доминантным наследованием, выявленные у ЧБД с хронической ГВИ**Table 1.** Rare variants of PID-associated genes with autosomal dominant inheritance, detected in FIC with chronic HVI

Возраст, годы Age, years	Хроническая вирусная инфекция / Chronic viral infection	Клиническая характеристика Clinical pattern	Ген, вариант, значимость / Gene, variant, significance	ПИД / PID
5	ВГЧ-6 HHV-6	Частые ОРИ, тяжелая дизентерия с менингоэнцефалитом в 8 мес., повторный менингоэнцефалит в 2 года Frequent ARIs, severe dysentery with meningoencephalitis at 8 months of age, recurrent meningoencephalitis at 2 years of age	<i>TNFRSF13B</i> p.Cys104Arg патогенный / pathogenic	Дефицит TAC1 (общий переменный иммунодефицит 2) / TAC1 deficiency (common variable immunodeficiency 2)
			<i>NOD2</i> p.Leu1007fs VUS	Фактор риска болезни Крона Risk factor of Crohn's disease
3	ЦМВ, ВГЧ-6 CMV, HHV-6	С 2 мес. ангины, лихорадки, ХБМА, аденоиды 3-й степени Beginning from 2 months of age, frequent sore throat, fever, CDTA, grade 3 adenoids	<i>TRAF3</i> p.Arg118Trp патогенный / pathogenic	TRAF3-дефицит (дефект врожденного иммунитета) / TRAF3-deficiency (defect of innate immune system)
			<i>TNFRSF1A</i> p.Arg121Gln патогенный / pathogenic	Периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS) / TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)
6	ВЭБ, ВГЧ-6 EBV, HHV-6	Ежемесячно ОРЗ, ХБМА. Аденомотомия без эффекта, повторный рост аденоидов ARIs occurred every month. Adenoidectomy was ineffective; adenoid regrowth	<i>FAS</i> p.Glu194Lys VUS	Аутоиммунный лимфопролиферативный синдром типа IA Autoimmune lymphoproliferative syndrome of, type IA
7	ВЭБ EBV	Отиты, тонзиллиты, синуситы с лихорадкой с 4 лет, АБТ до 8–9 раз в год / Recurrent otitis, tonsillitis, sinusitis with fever beginning from 4 years of age, ABT up to 8 or 9 times per year	<i>C3</i> p.Val555Ile VUS	Дефицит C3 компонента комплемента Complement component C3
16	ВЭБ EBV	Ежемесячно ОРЗ, артралгии, хронический тонзиллит, субфебрилитет / ARIs occurred every month, arthralgia, chronic tonsillitis, subfebrile condition	<i>AIRE</i> p.Val301Met VUS	Аутоиммунная полиэндокринопатия с кандидозом и эктодермальной дистрофией / Autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: VUS — вариант неопределенной (или неизвестной) значимости, ХБМА — хроническая болезнь миндалин и аденоидов, АБТ — антибактериальная терапия.

**Note.** Herein and in table 2, 3: HVI — herpesvirus infection, VUS — variant of uncertain (or unknown) significance, CDTA — chronic disease of tonsils and adenoids, ABT — antibacterial therapy.

Среди обследованных детей 20 (61%) страдали от ежемесячных респираторных заболеваний. Хроническая болезнь миндалин и аденоидов с гипертрофией 2–3-й степени была диагностирована у 9 (27,3%) детей. У 4 (12,1%) пациентов проведена аденомотомия, причем у 3 (9,1%) без эффекта: дети продолжали болеть с той же частотой, что и до операции, у 2 (6%) отмечали повторный рост аденоидов. Рецидивирующие гнойные отиты регистрировали у 5 (15,2%) детей, катаральные — у 3 (9,1%), повторные пневмонии — у 2 (6,1%), бронхиты — у 3 (9,1%), рецидивирующее течение хронического тонзиллита — у 6 (18,2%), гнойные синуситы — у 3 (9,1%). У 6 (18,2%) пациентов ежемесячные заболевания сопровождались артралгиями. Трое (9,1%) пациентов страдали от частых обострений лабиального герпеса, 1 (3%) ребенок перенес неврит лицевого нерва герпетической этиологии, 2 (6,1%) ребенка — герпетический менингоэнцефалит.

Хроническая ВЭБ-инфекция была диагностирована у 24 (73%) пациентов, из них у 9 (27,3%) — как моноинфекция, у 4 — в сочетании с ЦМВ, у 7 — в сочетании с ВГЧ-6, у 4 — в сочетании с ЦМВ и ВГЧ-6. Активная персистенция ВГЧ-6 в моноварианте выявлена у 3 (9,1%) детей, ЦМВ — у 2. Сочетание ЦМВ и ВГЧ-6 отмечалось у 1 ребенка. У всех пациентов исключены ВИЧ-инфекция и туберкулез.

Несмотря на повторные курсы противовирусной (в случае ВЭБ и ВПГ — ацикловиром) и иммунотропной терапии препаратами рекомбинантного интерферона  $\alpha$  и индукторами интерферона меглумина акридон-ацетата, тилорона либо инозина пранобекса, у данных пациентов было отмечено лишь слабое или кратковременное урежение эпизодов заболеваний, сохранялась репликативная активность герпесвирусов. Почти все (94%) дети получали многочисленные курсы антибактериальной терапии, до 6–10 курсов в год.

В качестве метода исследования использовано таргетное мультигенное секвенирование на платформе Illumina, методика анализа была описана ранее [16]. Исследованы 338 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов. Всеми родителями (или пациентами старше 15 лет совместно с родителями) подписано информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку личных данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 25 (76%) детей были выявлены редкие варианты генов, ассоциированных с ПИД. Патогенные / вероятно патогенные варианты генов ПИД с аутосом-

**Таблица 2.** Гетерозиготное носительство патогенных вариантов генов и вариантов неопределенной значимости, ассоциированных с аутосомно-рецессивными ПИД у ЧБД с хронической ГВИ**Table 2.** Heterozygous carriage of pathogenic genetic variants and variants of uncertain significance associated with autosomal recessive PID in FIC with chronic HSV infection

Возраст, годы / Age, years	Хроническая вирусная инфекция Chronic viral infection	Клинические проявления Clinical manifestations	Ген, вариант, значимость Gene, variant, significance	Ассоциированный ПИД Associated PID
2	<b>ВЗБ, ЦМВ, рецидивирующий лабиальный герпес</b> EBV, CMV, recurrent labial herpes	<b>С 3 мес. ежемесячные ОРЗ, с 9 мес. бронхиты, 2 мес. пневмонии за год</b> / Beginning from 3 months of age, ARIs occurred every month, from 9 months of age — bronchitis, two-month pneumonia per year	<i>DCLRE1C</i> p.Ser520fs <b>патогенный</b> / pathogenic	<b>Дефицит DCLRE1C (Artemis) — тяжелый комбинированный иммунодефицит</b> DCLRE1C (Artemis) deficiency — severe combined immunodeficiency
5	<b>ВЗБ, ВГЧ-6</b> / EBV, HHV-6	<b>Ежемесячные респираторные и кишечные инфекции, требующие АБТ</b> / Respiratory and intestinal infections requiring ABT occurred every month	<i>DCLRE1C</i> p.Gly33Arg <b>патогенный</b> / pathogenic	
2	<b>ВГЧ-6</b> / HHV-6	<b>Длительный субфебрилитет, ОРВИ ежемесячно, ангины, миелопатия в 2 года</b> Prolonged subfebrile condition, ARIs occurred every month, sore throats, myelopathy at 2 years of age	<i>BLM</i> p.Gln548* <b>патогенный</b> / pathogenic	<b>Синдром Блума — комбинированный иммунодефицит, ассоциированный с синдромальными проявлениями. Риск неоплазии</b> Bloom's syndrome — combined immunodeficiency associated with the syndrome manifestations. Risk of neoplasia
			<i>NOD2</i> p.Leu1007fs VUS	<b>Фактор риска болезни Крона</b> Risk factor of Crohn's disease
13	<b>ВЗБ</b> / EBV	<b>Хронический тонзиллит, ежемесячные ОРЗ с АБТ*</b> / Chronic tonsillitis, ARIs with ABT* occurred every month	<i>RAG1</i> p.Met1006Val VUS	<b>Дефицит RAG 1 AP (комбинированный ПИД) / RAG 1 AR deficiency (combined PID)</b>
			<i>NCF2</i> p.Thr361Ser VUS	<b>Дефект фагоцитов</b> Phagocyte defects
			<i>HPS3</i> p.His444Asn VUS	<b>Синдром Германски — Пудлака 3-го типа</b> Hermansky-Pudlak syndrome, type 3
13	<b>ЦМВ + ВПГ-1 (нейропатия лицевого нерва)</b> CMV + type 1 HSV-1 (facial nerve paralysis)	<b>Ежемесячные ОРЗ, гнойные отиты, герпес (неврит лицевого нерва), хронический тонзиллит</b> / ARIs occurred every month, suppurative otitis, herpes (facial nerve paralysis), chronic tonsillitis	<i>MBL2</i> p.Gly54Asp	<b>Дефицит маннозсвязывающего лектина</b> Mannose-binding lectin deficiency

но-доминантным типом наследования, потенциально соответствующие диагнозу ПИД, выявлены у 2 (6,1%) пациентов (табл. 1). У девочки 5 лет с двумя эпизодами тяжелой формы инфекционного заболевания, осложненного менингоэнцефалитом, в анамнезе выявлен патогенный вариант гена *TNFRSF13B*, ассоциированного с общим переменным иммунодефицитом. У девочки 3 лет выявлен гетерозиготный вариант *TNFRSF1A*, многократно описанный как мутация (с неполной пенетрантностью), приводящая к развитию семейной периодической лихорадки (TRAPS-синдром), и редкий гетерозиготный вариант *TRAF3*, описанный как фактор риска герпетического энцефалита. Еще у 3 детей выявлены варианты неопределенной значимости генов *FAS*, *C3* и *AIRE*.

У 5 (15%) пациентов с рекуррентным течением респираторных инфекций выявлено гетерозиготное носительство редких вариантов генов, ассоциированных с аутосомно-рецессивными ПИД, у одного из них — в сочетании с носительством варианта *NOD2* p.Leu1007fs (табл. 2).

У 18 (54,5%) ЧБД с хронической ГВИ выявлено носительство вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями (табл. 3), иногда в сочетании с мутациями в других генах (см. табл. 1 и 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование генов, ассоциированных с ПИД, у ЧБД с хроническим течением ГВИ показывает, что наиболее часто такие пациенты являются носителями редких вариантов генов неопределенной (или неизвестной) значимости — VUS (variant of uncertain (or unknown) significance) — вариантов, которые по одним данным считаются клинически не значимыми (выявлены у здоровых людей), по другим — вызывают заболевание с повышенной пенетрантностью, т. е. являются фактором риска развития данного заболевания, которое реализуется при наличии других врожденных и приобретенных факторов. К таким факторам относятся инфекционные агенты.



**Таблица 3.** Редкие варианты генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями, выявленные у ЧБД с хронической ГВИ**Table 3.** Rare genetic variants associated with autoinflammatory disorders detected in FIC with chronic HVI

Хроническая вирусная инфекция Chronic viral infection	Клинические проявления Clinical manifestations	Ген, вариант Gene, variant	Тип наследования Type of inheritance
<b>ВЗБ, ЦМВ, ВГЧ-6</b> EBV, CMV, HHV-6	Тонзиллиты, стоматиты ежемесячно по типу PFAPA с 2 лет / Tonsillitis, stomatitis of PFAPA type occurred every month beginning from the age of 2 years	<i>LPIN2</i> p.Leu504P	<b>AP / AR</b>
<b>ВЗБ / EBV</b>	<b>ХБМА, лихорадки, аденотомия в 6 лет с эффектом</b> CDTA, fever, effective adenectomy at 6 years	<i>NLRP3</i> p.Gln705Lys	<b>AD / AD</b>
<b>ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6</b>	Лихорадки по типу КАПС, частые ОРЗ с АБТ, астма, аллергический ринит / CAPS-type fever, frequent ARIs with ABT, asthma, allergic rhinitis		
<b>ВЗБ, рецидивирующий лабиальный герпес / EBV, recurrent labial herpes</b>	Приступы слабости, ломота, длительно протекающие ОРИ, хронический тонзиллит, субфебрилитет / Fatigue episodes, aches, prolonged ARIs, chronic tonsillitis, subfebrile conditions		
<b>ВЗБ / EBV</b>	<b>ОРЗ с лихорадками, субфебрилитет, артралгии, миалгии, АБТ до 10 раз в год</b> ARIs with fever, subfebrile conditions, arthralgia, myalgia, ABT up to 10 times per year	<i>NLRP3</i> p.Gln705Lys <b>гомозигота / homozygote</b>	<b>AD / AD</b>
<b>Рецидивирующий лабиальный герпес до 7 лет</b> Recurrent labial herpes before the age of 7 years	Ежемесячно лихорадки по типу PFAPA и артралгии до 10–12 лет, затем субфебрилитеты PFAPA-type fever and arthralgia occurred every month before the age of 10–12 years, later — subfebrile conditions		
<b>ВЗБ / EBV</b>	Ежемесячные ОРЗ с лихорадкой, ХБМА, часто АБТ, отиты / ARIs with fever occurred every month, CDTA, frequent ABT, otitis	<i>NLRP4</i> p.Gly786Val	<b>AD / AD</b>
<b>ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6</b>	Лихорадки по типу PFAPA, артралгии / PFAPA-type fever, arthralgia	<i>MEFV</i> p.Thr767Ile	<b>AD/AP / AD / AR</b>
<b>ВЗБ, ЦМВ / EBV, CMV</b>	Ежемесячно ОРЗ, гнойные отиты, ангины, ХБМА, артралгии ARIs occurred every month, suppurative otitis, CDTA, arthralgia	<i>MEFV</i> p.Lys695Arg	
<b>ВЗБ / EBV</b>	Отиты, тонзиллиты, синуситы с лихорадкой с 4 лет, АБТ до 8–9 раз в год Otitis, tonsillitis, sinusitis with fever from 4 years of age, ABT up to 8 or 9 times per year		
<b>ЦМВ / CMV</b>	Ежемесячно ОРЗ, бронхиты, пневмония, ХБМА, целиакия ARIs occurred every month, bronchitis, pneumonia, CDTA, celiac disease	<i>NOD2</i> p.Leu1007fs	<b>AD / AD</b>
<b>ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6</b>	Ежемесячно с лихорадками и АБТ, отиты, бронхиты ARIs with fever and ABT occurred every month, otitis, bronchitis	<i>NOD2</i> p.Leu1007fs p.Arg702Trp	
<b>ВЗБ, ВГЧ-6 / EBV, HHV-6</b>	Ежемесячно ОРЗ с АБТ, гнойные отиты ARIs with ABT occurred every month, suppurative otitis	<i>NOD2</i> p.Arg703Cys	
<b>ВЗБ / EBV</b>	Ежемесячно лихорадка, ХБМА, аденотомия без эффекта Fever occurred every month, CDTA, ineffective adenoidectomy	<i>NOD2</i> Ala755Val	
<b>ВЗБ / EBV</b>	Аллергический ринит, отиты, синуситы, реактивный артрит, боли в животе Allergic rhinitis, otitis, sinusitis, reactive arthritis, abdominal pain	<i>NOD2</i> p.G908R	

**Примечание.** PFAPA — синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита; КАПС — криопирин-ассоциированный периодический синдром, АД — аутосомно-доминантный, АР — аутосомно-рецессивный.

**Note.** PFAPA — periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis, CAPS — Cryopyrin-associated periodic syndrome, AD — autosomal dominant, AR — autosomal recessive.

Гетерозиготное носительство варианта гена, ассоциированного с ПИД с аутосомно-рецессивным наследованием, выявленное у 5 (15,2%) пациентов, не должно проявляться клинически, однако в некоторых случаях фенотипические эффекты рецессивных аллелей могут в какой-то мере влиять на функцию кодируемого белка.

Обращает на себя внимание высокая частота у ЧБД носительства редких вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными нарушениями. У большинства таких пациентов отмечались регулярные лихорадки (часто ежемесячные), которые обычно расценивались как обострение

хронической глоточной патологии или обострение хронической ГВИ; дети получали частые курсы антибактериальной терапии. Спустя несколько лет у 3 детей диагностирован синдром PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis — синдром периодической лихорадки, афтозного стоматита, фарингита и шейного лимфаденита), известный как синдром Маршалла, у одного ребенка заподозрен криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС).

Наиболее часто выявляли вариант гена *NLRP3* p.Gln705Lys — у 5 (15,2%) детей. Данный вариант связан

с синдромом PFAPA и КАПС. По результатам исследования K. Theodoropoulou et al. [17], данный вариант наблюдался у 21 (14%) из 150 пациентов с PFAPA, у 6 (25%) из 24 пациентов с КАПС и у 15 (42%) из 36 пациентов с неопределенным аутовоспалительным заболеванием.

Редкие варианты гена *MEFV* (ген средиземноморской лихорадки) выявлены у 3 (9,2%) детей. Оба гена — *NLRP3* и *MEFV*, так же как и ген *LPIN2*, редкий вариант которого в гетерозиготном состоянии выявлен у 1 ребенка, — связаны с функционированием инфламмосомы — внутриклеточной белковой платформы, ведущей к синтезу ИЛ-1 — основного провоспалительного цитокина. Мутации в этих генах, приводящие к усилению функции, ответственны за гиперактивацию иммунного ответа.

У 7 (21,2%) детей определены редкие варианты гена *NOD2*, некоторые варианты которого являются факторами риска развития болезни Крона, а также редких аутовоспалительных заболеваний, проявляющихся эпизодами лихорадки и аномального воспаления с поражением кожи, суставов и желудочно-кишечного тракта. *NOD2* является членом подсемейства Nod-подобных рецепторов, которые при взаимодействии с бактериальными продуктами активирует провоспалительный фактор транскрипции NF-κB. Вариант гена *NOD2* p. Leu1007fs выявлен у 4 (12,2%) детей. М.А. Казумян и соавт. [18] выявили повышенную встречаемость этого варианта у детей с рекуррентными респираторными инфекциями.

Поскольку причиной частых лихорадочных заболеваний у детей в большом проценте случаев, вероятно, является гиперактивация воспаления в ответ на инфекционный или иной фактор, возможно, следует рассмотреть новые подходы к терапии детей — носителей VUS-вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными заболеваниями, в том числе применение агонистов сигнальных рецепторов врожденного иммунитета и иных препаратов, модулирующих пути передачи сигнала.

## Выводы

1. Причиной рекуррентных респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей нередко являются хронические активные ГВИ, в терапии которых максимальный эффект демонстрируют комбинированные схемы лечения иммуноотропными препаратами, в том числе препаратом Нормомед®.
2. Неэффективность терапии детей с хронической ГВИ может быть обусловлена врожденными особенностями иммунной системы и является основанием для направления ребенка на консультацию иммунолога и проведение молекулярно-генетического исследования.
3. Генетические дефекты, совместимые с диагнозом ПИД, редки (6,1%) в этой группе.
4. Выявление более чем у половины пациентов редких вариантов генов, ассоциированных с аутовоспалительными заболеваниями, указывает на то, что под маской частых, ежемесячных заболеваний с лихорадкой может скрываться стертая, а иногда и типичная форма аутовоспалительного заболевания, несмотря на выявление у ребенка маркеров вирусных и бактериальных агентов.

## Литература

1. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide. Archives of Pediatric Infectious Disease. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
2. Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab. 2007;51(4):301–323. DOI: 10.1159/000107673.
3. Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Герпесвирусные инфекции человека: клинические особенности и возможности терапии. РМЖ. 2018;26(8–1):39–45.
4. Левина А.С., Бабаченко И.В. Персистирующие инфекции у часто и длительно болеющих детей, возможности этиопатогенетической терапии. Детские инфекции. 2014;13(4):41–45. DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-41-45.
5. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Солдатова Е.Ю. и др. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, в детской популяции. РМЖ. 2019;10:17–21.
6. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(2):72–77. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77.
7. Бабаченко И.В., Левина А.С., Ушакова Г.М. и др. Опыт применения амиксина в комплексной терапии хронических герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей. Детские инфекции. 2012;11(2):34–37.
8. Fedyanina O.S., Filippova A.E., Demina O.I. et al. The nature and clinical significance of atypical mononuclear cells in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children. J Infect Dis. 2021;223(10):1699–1706. DOI: 10.1093/infdis/jiaa601.
9. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Моно- и микст-герпесвирусные инфекции: ассоциированность с клиническими синдромами иммунодефицита. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018;22(2):226–234. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.
10. Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешки С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(2):38–46. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46.
11. You Y., Wang L., Li Y. et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. J Dermatol. 2015;42(6):596–601. DOI: 10.1111/1346-8138.12845.
12. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. Опыт применения препарата инозин пранобекс у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. РМЖ. 2021;6:27–32.
13. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Лысенкова М.Ю., Горелов А.В. Сравнительный анализ схем терапии у детей с ежемесячными респираторными заболеваниями и реактивацией инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6-го типа. Вопросы практической педиатрии. 2018;13(5):74–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-74-82.
14. Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б., Григорян А.В. и др. Эпштейна – Барр-вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. Детские инфекции. 2016;15(1):15–24. DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24.
15. Митрофанов А.В., Гасилина Е.С., Китайчик С.М. и др. Сравнительная эффективность противовирусной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Практическая медицина. 2012;7–2(63):63.
16. Susptsin E.N., Guseva M.N., Kostik M.M. et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. Clin Genet. 2020;98(3):231–239. DOI: 10.1111/cge.13789.
17. Theodoropoulou K., Wittkowski H., Busso N. et al. Increased Prevalence of NLRP3 Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. Front Immunol. 2020;11:877. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00877.
18. Казумян М.А., Козлов И.Г., Василенок А.В. и др. Полиморфизм гена *NOD2* у детей с рекуррентными респираторными инфекциями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022;101(2):38–43. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-38-43.

## References

1. Schaad U.B., Esposito S., Razi C.H. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: A practical guide. Archives of Pediatric Infectious Disease. 2016;4(1):e31039. DOI: 10.5812/pedinfect.31039.
2. Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. Ann Nutr Metab. 2007;51(4):301–323. DOI: 10.1159/000107673.
3. Shubelko R.V., Zuykova I.N., Shulzhenko A.E. Human herpesviruses infections: clinical features and opportunities of therapy. RMJ. 2018;26(8–1):39–45 (in Russ.).
4. Levina A.S., Babachenko I.V. persistent infection in frequent and prolonged ill children, possibilities of etiopathogenetic therapy. Children infections. 2014;13(4):41–45 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2014-13-4-41-45.

5. Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E.Ju. et al. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population. *RMJ*. 2019;10:17–21 (in Russ.).
6. Levina A.S., Babachenko I.V., Skripchenko N.V., Imyanitov E.N. The etiological structure of diseases in frequently ill children depending on age. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2017;62(2):72–77 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-72-77.
7. Babachenko I.V., Levina A.S., Ushakova G.M. et al. *Children infections*. 2012;11(2):34–37 (in Russ.).
8. Fedyanina O.S., Filippova A.E., Demina O.I. et al. The nature and clinical significance of atypical virus infections in infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in children. *J Infect Dis*. 2021;223(10):1699–1706. DOI: 10.1093/infdis/jiaa601.
9. Nesterova I.V., Khalturina E.O. Mono- and mixed-herpesvirus infections: association with clinical syndromes of immunodeficiency. *RUDN Journal of Medicine*. 2018;22(2):226–234 (in Russ.) DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-2-226-234.
10. Yakushyna S.A., Kisteneva L.B., Chesnyk S.G. Principles of the treatment of chronic Epstein-Barr virus infection and associated diseases. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(2):38–46 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46.
11. You Y., Wang L., Li Y. et al. Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *J Dermatol*. 2015;42(6):596–601. DOI: 10.1111/1346-8138.12845.
12. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B., Gorelov A.V. Inosine pranobex experience in children with recurrent respiratory infections. *RMJ*. 2021;6:27–32 (in Russ.).
13. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Lysenkova M.Yu., Gorelov A.V. A comparative analysis of therapeutic regimens in children with monthly respiratory infections and reactivation of infection caused by human herpesvirus type 6. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(5):74–82 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2018-5-74-82.
14. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Grigoryan A.V. et al. Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Children infections*. 2016;15(1):15–24 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24.
15. Mitrofanov A.V., Gasilina E.S., Kitajchik S.M. et al. Comparative efficacy of antiviral therapy for infectious mononucleosis in children. *Journal of practical medicine*. 2012;7–2(63):63 (in Russ.).
16. Suspitsin E.N., Guseva M.N., Kostik M.M. et al. Next generation sequencing analysis of consecutive Russian patients with clinical suspicion of inborn errors of immunity. *Clin Genet*. 2020;98(3):231–239. DOI: 10.1111/cge.13789.
17. Theodoropoulou K., Wittkowski H., Busso N. et al. Increased Prevalence of NLRP3 Q703K Variant Among Patients With Autoinflammatory Diseases: An International Multicentric Study. *Front Immunol*. 2020;11:877. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00877.
18. Kazumian M.A., Kozlov I.G., Vasilenok A.V. et al. NOD2 gene polymorphism in children with recurrent respiratory infections. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2022;101(2):38–43 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-2-38-43.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Левина Анастасия Сергеевна** — к.м.н., доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; врач-инфекционист консультативно-диагностической поликлиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; ORCID iD 0000-0003-0470-0672.

**Бабаченко Ирина Владимировна** — д.м.н., профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; профессор, заведующая отделом капельных инфекций ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; ORCID iD 0000-0002-1159-0515.

**Скрипченко Наталья Викторовна** — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; заместитель директора по научной работе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; ORCID iD 0000-0001-8927-3176.

**Чеботарева Татьяна Александровна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-6607-3793.

**Демина Ольга Игоревна** — к.м.н., ассистент кафедры детских инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9511-0995.

**Контактная информация:** Левина Анастасия Сергеевна, e-mail: rossii@mail.ru.

**Источник финансирования:** работа поддержана грантом РФФИ 15-15-00079. Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 03.10.2022.**

**Поступила после рецензирования 26.10.2022.**

**Принята в печать 21.11.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Anastasia S. Levina** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; infectious disease specialist of the consulting and diagnostic polyclinic, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0470-0672.

**Irina V. Babachenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; Head of the Department of Droplet Infections, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1159-0515.

**Natalia V. Skripchenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation; Head of the Department of Infectious Diseases in Children, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; Deputy Director for Research, Children's Scientific Clinical Center of Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 9, Professor Popov str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8927-3176.

**Tatyana A. Chebotareva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6607-3793.

**Olga I. Demina** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9511-0995.

**Contact information:** Anastasia S. Levina, e-mail: rossii@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the research is supported by RSF Grant 15-15-00079. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 03.10.2022.**

**Revised 26.10.2022.**

**Accepted 21.11.2022.**



DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-340-345

# Коррекция тревожных расстройств у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Г.Р. Сагитова<sup>1</sup>, В.А. Шульдайс<sup>2</sup>, Н.В. Ключева<sup>2</sup>, Е.М. Шафоростова<sup>1</sup>, И.Б. Конотопова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ АО «ДГП № 4», Астрахань, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** в последнее время в практическом здравоохранении часто встречается понятие «постковидный синдром». Он включает в себя изменения со стороны различных систем организма человека. Большинство как зарубежных, так и отечественных исследователей отмечают в своих работах высокий риск развития психоневрологических нарушений, в том числе у детей.

**Цель исследования:** определить клиническую эффективность сиропа на основе холина, глицина, лизина, витаминов группы В, цинка, магния и экстрактов Melissa и мяты для коррекции проявлений тревожных расстройств у детей, перенесших COVID-19.

**Материал и методы:** в проспективное исследование вошли 65 детей в возрасте 7–11 лет, перенесших COVID-19 в легкой форме, с проявлениями тревожных расстройств. Всем пациентам были рекомендованы диетотерапия, соблюдение режима сна и отдыха, прогулки на свежем воздухе, ограничение времяпрепровождения за телефоном, компьютером и телевизором. Сорок детей, из них 20 девочек, основной группы (ОГ) дополнительно получали БАД «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой» по 1 стику (5 мл) 3 р/сут в течение 42 дней; 25 детей, из них 16 девочек, контрольной группы (КГ) получали только стандартное лечение. Срок наблюдения составил 42 дня. Проводили анкетирование родителей, оценивали выраженность астенического синдрома.

**Результаты исследования:** в ОГ уже через 1 мес. от начала терапии с добавлением БАД к стандартной схеме лечения имела место тенденция снижения выраженности всех симптомов астенического синдрома по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ , непарный критерий Стьюдента). В КГ этого не наблюдалось ( $p > 0,05$ , непарный критерий Стьюдента), кроме снижения тревожности. Родители детей ОГ отмечали повышение активности, интереса, улучшение сна, аппетита, нормализацию поведения и улучшение взаимоотношений. В КГ при стандартной схеме лечения данные показатели были менее выражены. Семь человек из 40 принимали лечение без удовольствия из-за неудовлетворенности вкусовыми качествами сиропа. По этой причине 3 человека из 40 отказались от дальнейшего участия в исследовании. Аллергических реакций не отмечено ни у кого из детей.

**Заключение:** БАД «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой» у детей младшего школьного возраста, перенесших COVID-19, с проявлениями тревожных расстройств, способствует повышению устойчивости организма к эмоциональным переживаниям, улучшению концентрации внимания и памяти, оказывает протективное действие при повышенных умственных нагрузках.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, COVID-19, постковидный синдром, тревожные расстройства, биологически активная добавка, мелисса, мята.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Сагитова Г.Р., Шульдайс В.А., Ключева Н.В. и др. Коррекция тревожных расстройств у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):340–345. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-340-345.

## Management of anxiety disorders in children who survived the novel coronavirus infection

G.R. Sagitova<sup>1</sup>, V.A. Shuldais<sup>2</sup>, N.V. Klyueva<sup>2</sup>, E.M. Shaforostova<sup>1</sup>, I.B. Konotopova<sup>2</sup><sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation<sup>2</sup>Children's City Polyclinic No.4, Astrakhan, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** currently, the term "post-COVID conditions" has been commonly used in healthcare practices. It includes impairments of multiple human organ systems. Many international and Russian researchers have mentioned in their studies that such patients, including children, are at a higher risk of developing psychoneurological disorders.

**Aim:** to assess the clinical efficacy of a syrup, containing choline, glycine, lysine, B vitamins, zinc, magnesium, lemon balm and mint extracts to cope with the manifestations of anxiety disorders developed in children after COVID-19 infection.

**Patients and Methods:** this prospective study involved 65 children, 7–11 years old, who had mild cases of COVID-19 and developed manifestations of anxiety disorders. All patients were given recommendations including nutritional therapy, sleep and rest routine, walking into the fresh air, and limiting the time children spend on their phones, computers and TV. 40 patients, 20 of whom were girls, of the treatment group (TG) additionally received a biologically active supplement (BAS), "Kidz Syrup with lemon balm and mint", at the dosage of 1 stick (5 ml) 3 times a day for 42 days. 25 children, 16 of whom were girls, were included in the control group (CG), receiving only routine treatment. The duration of follow-up period was 42 days. A questionnaire was filled out by children's parents to assess the severity of asthenic syndrome.

**Results:** after one month of treatment with the BAS added to the routine therapy, the TG patients demonstrated trends in lower severity of all symptoms of asthenic syndrome vs that at the baseline ( $p < 0.05$ , unpaired t-test). Such trends were not reported in the control group ( $p > 0.05$ , unpaired t-test). Parents of the TG children reported more physical activity and interest, better sleep and appetite, normalizing kids' behavior and improving relationships. In the CG patients, receiving routine therapy, these changes were less pronounced. Seven of 40 patients did not like taking the syrup because of the unpleasant syrup taste. It was the reason why three of 40 patients declined further participation in the study. None of the children reported allergic reactions.

**Conclusion:** a biologically active substance "Kidz syrup with lemon balm and mint" given to the primary school-aged children who survived COVID-19 and developed manifestations of anxiety disorders, helps to improve their ability to manage emotional distress, concentrate attention and memory, and has the protective effect against the increasing mental burdens.

**KEYWORDS:** children, COVID-19, post-COVID conditions, anxiety disorders, biologically active supplement, lemon balm and mint.

**FOR CITATION:** Sagitova G.R., Shuldais V.A., Klyueva N.V. et al. Management of anxiety disorders in children who survived the novel coronavirus infection. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):340–345 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-340-345.

## ВВЕДЕНИЕ

Современная нутрициология в педиатрии руководствуется фундаментальными научными исследованиями в части гигиены, биохимии и физиологии, разрабатывает концепции оптимального питания детей, изучает роль отдельных нутриентов в регулировании различных органов и систем, их воздействие на клеточные структуры, а также участие в регуляции метаболизма, совершенствует методы диетотерапии при различных заболеваниях детского возраста [1]. Это позволяет проанализировать степень программирующего влияния алиментарного фактора на формирование отдельных характеристик здоровья человека и совершенствовать пути нутритивной коррекции [2, 3]. Особое значение нутритивная обеспеченность приобретает для больного ребенка, когда она становится неотъемлемым компонентом общего терапевтического воздействия на организм.

Патогенетически аргументированная корректировка микронутриентами улучшает нутритивный и иммунный статус, активизирует репаративные и анаболические процессы, что определяет как течение, так и исход болезни, а также ускоряет выздоровление ребенка [1].

В начале 2020 г. весь мир охватила пандемия COVID-19. Заболевание проявляется клиникой острой респираторной инфекции, поражая верхние и нижние дыхательные пути с вовлечением в процесс желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, кожи, почек и других органов.

В течение 2 лет ученые наблюдают за пациентами, перенесшими COVID-19. Установлено, что изменения в различных органах и системах не ограничиваются только периодом острого течения болезни, но имеют последствия в виде психологических, стойких физических и когнитивных расстройств [4]. Так появилось понятие «постковидный синдром». Его симптомы, первоначально называвшиеся «длительный COVID» или «долгосрочный COVID», теперь в совокупности называются «постострыми последствиями инфекции SARS-CoV-2» (PASC). Согласно определению Национальных институтов здравоохранения (2021) общие симптомы PASC включают усталость, одышку, туман в голове, нарушения сна, перемежающуюся лихорадку, желудочно-кишечные симптомы, тревогу и депрессию. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на утомляемость, одышку, головные боли, кашель, стеснение в груди, миалгии, лихорадку, сердцебиение и другие конституциональные симптомы, и их список растет [5]. Указанные симптомы различной степени тяжести могут сохраняться в течение нескольких месяцев, при этом новые симптомы возникают значительно позже инфицирования [6], влияя на качество жизни. Около 80% случаев COVID-19 протекают бессимптомно или в легкой форме, и многие пациенты выздоравливают в течение 2–4 нед. Однако в 15% и 5% случаев развиваются тяжелая пневмония и критическая полиорганная недостаточность соответственно, продолжительность которых мо-

жет составлять 3–6 нед. [7]. Число пациентов, перенесших COVID-19, у которых впоследствии развивается PASC, постоянно растет по мере увеличения числа инфицированных [8]. При этом следует отметить, что PASC может поражать молодых людей, детей и тех, у кого были только легкие симптомы COVID-19 и которые не нуждались ни в респираторной поддержке, ни в госпитализации [9, 10]. Большинство исследований показали, что тяжесть заболевания обуславливает вероятность ухудшения состояния или пролонгации симптомов.

К наиболее распространенным проявлениям PASC относятся мышечная слабость или астения, нарушение цикла «сон — бодрствование», изменение со стороны обоняния и вкуса вплоть до их потери, депрессия и тревожность, повышение либо резкое снижение температуры тела, головные боли, перепады АД, аритмии, запоры, сменяющиеся диареей, повышенная потливость, выпадение волос, гиперемия отдельных участков кожи, кожный зуд, сыпь [4].

Через 7 мес. после начала заболевания COVID-19 о симптомах стойкой усталости, постнагрузочного недомогания и когнитивной дисфункции сообщили более 77,9% пациентов [11]. Многие были не в состоянии работать или нуждались в сокращенном рабочем графике [12]. При анализе 1733 последовательных пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 76% человек сообщили по крайней мере об одном из следующих симптомов через 6 мес. после выписки: утомляемость / мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%), выпадение волос (22%), нарушения обоняния (11%) и вкуса (9%), проблемы с подвижностью (7%) [13].

У тяжелобольных пациентов был более высокий риск развития усталости или мышечной слабости, нарушений легочной диффузии, тревоги или депрессии. Подобные наблюдения были подтверждены в многоцентровых исследованиях в США [14] и других странах [15, 16]. Исследователи из Италии [9] и других стран сообщили о высокой распространенности стойких системных симптомов после постановки диагноза COVID-19, которые чаще наблюдались среди выживших, получавших помощь в отделении интенсивной терапии.

Большинство исследователей (как зарубежных, так и отечественных) отмечают в своих работах высокий риск психоневрологических нарушений, при этом дети не являются исключением.

На работу нервной системы, восстанавливая баланс между процессами возбуждения и торможения, влияет ряд веществ, среди которых витамины, аминокислоты и растительные экстракты. К ним относятся: холин, глицин, лизин, цинк, магний, витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>3</sub>, В<sub>6</sub>), экстракты Melissa и мяты.

Холин участвует в трех основных физиологических процессах: обеспечении структурной целостности мембран и липидной передачи через нее, холинергической нейротрансмиссии и метилировании [17]. Он положительно влияет на память и повышает работоспособность.

Глицин представляет собой уникальную аминокислоту, которая незаменима в построении каркаса значительного количества структурных белков и обычных метаболитов. Многие расстройства, связанные с недостатком глицина, ассоциированы с его синтезом и катаболизмом, а это означает, что любое изменение, происходящее либо в процессах его образования, либо в процессах потребления, может вызвать негативные последствия у человека [18], такие как астенический синдром, синдромы гипотонии мышц и сниженных рефлексов, а также угнетение центральной нервной системы. Достаточное его количество в организме положительно влияет на моторику и речь.

Витамины группы В нормализуют работу центральной и периферической нервной системы, улучшают умственную деятельность, участвуют в формировании хорошего настроения и психологического равновесия.

Лизин как нейромодулятор играет роль в центральных тормозных системах ГАМК, участвует во многих важных клеточных процессах, таких как передача сигнала, апоптоз и пролиферация [19].

Цинк является важным микроэлементом, который играет большую роль в физиологии иммунной системы, выступая в качестве сигнальной молекулы. Он действует не только как противовоспалительное средство, но и как антиоксидант, стабилизирующий мембрану [20]. Дефицит цинка препятствует выживанию иммунных клеток и неблагоприятно влияет на такие важные функции, как фагоцитоз, уничтожение клеток-мишеней и продукция цитокинов [21].

Экстракты мелиссы и мяты используют в фитотерапии. Данные растения входят в состав многих лекарственных препаратов. Они обладают седативным, антистрессорным, спазмолитическим, антидепрессивным, антиоксидантным и общеукрепляющим эффектами.

Все эти аминокислоты, витамины и растительные экстракты сбалансированно используются в биологически активных добавках (БАД). БАД «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой» сочетает в себе тщательно подобранные, преимущественно природные компоненты, необходимые для правильной работы нервной системы и поддержки умственной деятельности. Представляется интересным оценить целесообразность использования данного комплекса для нормализации состояния детей, перенесших COVID-19.

**Цель исследования:** определить клиническую эффективность сиропа на основе холина, глицина, лизина, витаминов группы В, цинка, магния и экстрактов мелиссы и мяты для коррекции проявлений тревожных расстройств у детей, перенесших COVID-19.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование с участием 65 детей младшего школьного возраста, перенесших 1,5–2 мес. назад новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкой степени тяжести (клиника сопоставима с клиникой острой респираторной вирусной инфекции, ОРВИ), с проявлениями тревожных расстройств.

**Критерии включения:**

- ♦ пациенты мужского или женского пола в возрасте от 7 до 11 лет, перенесшие новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), с проявлениями тревожных расстройств;
- ♦ письменное согласие родителя / законного представителя пациента на участие в исследовании.

**Критерии невключения:**

- ♦ возраст пациентов младше 7 и старше 11 лет;
- ♦ указания на переносимость отдельных компонентов препарата в анамнезе;
- ♦ применение препаратов, содержащих глицин, и/или холин, и/или лизин, и/или экстракты мелиссы или мяты, и/или витамины группы В, и/или магний, и/или цинк, за 2 нед. до начала исследования;
- ♦ наличие тяжелых, клинически значимых других психических, неврологических, эндокринологических (в том числе нарушения углеводного обмена и сахарный диабет), сердечно-сосудистых, печеночных, почечных заболеваний в анамнезе;
- ♦ железодефицитная анемия;
- ♦ дефицит массы тела;
- ♦ хронические инфекционные заболевания (туберкулез, вирусные гепатиты, ВИЧ и т. п.);
- ♦ возникновение клинических проявлений заболевания после черепно-мозговой травмы или нейроинфекции;
- ♦ наличие в анамнезе повторных эпилептических приступов;
- ♦ умственная отсталость;
- ♦ участие в другом клиническом исследовании любого лекарственного средства или БАД;
- ♦ неспособность следовать врачебным рекомендациям.

На протяжении всего исследования все пациенты получали стандартное лечение. Оно включало в себя диетотерапию (исключение экстрактивных веществ, продуктов и напитков, оказывающих возбуждающее действие), соблюдение режима сна и отдыха, прогулки на свежем воздухе, ограничение времяпрепровождения за телефоном, компьютером и телевизором. Сорок детей (20 девочек и 20 мальчиков) основной группы (ОГ) дополнительно получали «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой» (ООО «ВТФ», Россия) по 1 стик (5 мл) 3 р/сут в течение 42 дней, 25 детей (16 девочек и 9 мальчиков) контрольной группы (КГ) получали только стандартную терапию.

Если сопутствующая патология не являлась критерием невключения пациента в исследование, а используемые препараты не входили в список запрещенных препаратов, то лечение сопутствующей патологии проводилось по обычной схеме.

Исследование проводилось амбулаторно в течение 42 дней. На протяжении исследования пациенты посетили исследовательский центр 3 раза: визит 1 — визит включения, визиты 3 и 4 — через 28 и 42 дня после визита 1 соответственно и 1 телефонный звонок (через 7 дней от начала исследования, визит 2).

До проведения исследования после получения полной, объективной, достоверной и адаптированной к восприятию информации родитель / законный представитель пациента давал письменное согласие на участие своего ребенка в настоящем исследовании.

В ходе всех визитов среди родителей было проведено анкетирование, в котором оценивались критерии включения/невключения, аппетит ребенка, сон, поведение, физическая активность, трудности взаимоотношений с ребенком. В анкетах предлагалось выбрать варианты ответов, например: сон спокойный или ребенок боится заснуть в темноте; поведение — непослушный, раздражительный, плаксивый. Кроме того, используя визуально-аналоговые шкалы (ВАШ), родителям предлагалось оценить наличие/отсутствие и степень выраженности (интенсивность)



следующих симптомов: физическая активность, утомляемость при выполнении школьной программы, успеваемость, настроение, степень нарушения взаимоотношений с родителями, тревожность. Для каждого показателя была своя шкала от 0 до 10, в которой 0 — отсутствуют изменения, 1–3 — изменения слабо выражены, 4–6 — изменения умеренно выражены, 7–8 — изменения сильно выражены, 9–10 — изменения очень сильно выражены. Вопросы на визите 1 содержали формулировки, касающиеся наличия/отсутствия симптома после заболевания, а в анкетах, предлагаемых на последующих визитах, появились варианты для оценки динамики лечения. В связи с этим для некоторых ВАШ поменялись формулировки вопроса. Так, например, при исходной оценке настроения по ВАШ к 10 баллам приравнивалось максимальное отрицательное состояние ребенка по данному критерию (плаксивость, раздражительность, агрессивность), а на следующих визитах 10 баллам соответствовало максимальное положительное изменение данного критерия (ребенок стал сдержаннее и спокойнее). Такие изменения в шкалах были, помимо настроения, в оценке успеваемости в школе и нарушения взаимоотношений между родителями и ребенком.

Оценивались все нежелательные реакции, возникшие в период лечения, частота и характер, их связь с исследуемым продуктом.

Статистическая обработка данных проводилась в электронной базе данных Excel. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми и зависимыми группами использовали непарный критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительные последствия COVID-19 затрагивают несколько систем органов, что требует постоянного медицинского внимания даже после того, как острый период заболевания миновал [22]. Согласно оценке здоровья взрослого населения более трети пациентов с PASC испытывают более одного симптома [23], самыми распространенными из них являются нарастающая и убывающая усталость (15–87%), одышка (10–71%), боль или чувство стеснения в груди (12–44%), кашель (17–34%) и нарушение сна (24–26%) [24, 25]. Пациенты могут также жаловаться на субфебрилитет, миалгию и слабость, артралгию, сухость, ринит, головные боли, потерю аппетита, плохую концентрацию внимания, аносмию/гипосмию, алопецию, диарею, тревогу, депрессию и посттравматическое стрессовое расстройство [24, 25].

Согласно результатам, полученным в ходе настоящего исследования, прием БАД «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой» способствует нормализации сна, повышению аппетита, активности, познавательности, улучшению неврологического профиля, что выражалось улучшением взаимоотношений с родителями.

Так, на визите 1 больше половины (62,5%) родителей детей из ОГ отметили изменения аппетита (плохо ест, избирателен) после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в КГ таких было 92%. На последнем визите в обеих группах у всех пациентов отмечено улучшение аппетита. Проблемы со сном отмечались у 62,5% детей из ОГ и у 76% — из КГ. В конце исследования улучшение сна отметили все пациенты ОГ и 80% — КГ. До начала исследования нарушения

поведения в виде раздражительности, непослушания, плаксивости, заторможенности отмечались у 82,5% детей из ОГ и у 92% — из КГ. К концу периода наблюдения у всех пациентов обеих групп отмечено улучшение поведения.

Родители детей, принимавших «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой», отмечали повышение активности, интереса к окружающему миру, к учебе и улучшение взаимоотношений.

Ретроспективный анализ данных 236 379 человек, в том числе и детей 10-летнего возраста, перенесших COVID-19, а также пациентов контрольной группы, переболевших острыми респираторными инфекциями, выявил высокий риск развития в течение 6 мес. после COVID-19 неврологических и психических нарушений [4, 26], которые включали в себя бессонницу (5,4%), тревожность (17,4%), аносмию (10%), депрессию (17,4%) [26].

В настоящее время PASC у детей и подростков мало изучен. На протяжении двух лет ведется интенсивный анализ полученных клинических данных. Так, исследователи из г. Якутска выявили ряд особенностей у детей с PASC [27]. В исследовании участвовало 300 детей и подростков (от 1 года до 15 лет), перенесших COVID-19. Через 6 мес. после болезни PASC наблюдался у 70% реконвалесцентов. Среди симптомов доминировали: слабость и утомляемость, потеря массы тела, конъюнктивит, ОРВИ, кожная сыпь, обострение хронического тонзиллита. Также отмечались проявления со стороны нервной системы: нарушения сна, изменение вкуса, потеря обоняния, головокружения, головные боли.

Еще одно исследование [цит. по 4] с участием 153 детей, перенесших COVID-19, было проведено в ГБУЗ «НПЦ детской психоневрологии» (г. Москва). Астению с вегетативной дисфункцией констатировали в 35% наблюдений, утомляемость — в 49%, головные боли напряжения — в 14%. Наиболее редкими (2%) и самыми тяжелыми последствиями COVID-19 у детей явились COVID-19-ассоциированные демиелинизирующие заболевания.

В настоящем исследовании для оценки симптомов астенического синдрома и других показателей нами были использованы ВАШ. Поскольку начиная с визита 2 формулировки некоторых вопросов изменились (до исследования — отрицательная характеристика, начиная с визита 2 — положительная динамика), то не представляется возможным сравнить динамику некоторых симптомов с визитом 1, а именно: успеваемости, настроения, нарушения взаимоотношений (до начала исследования 10 баллов приравнивались к максимально «отрицательному» показателю, после начала исследования — к «положительному»).

Как видно из таблиц 1 и 2, при добавлении к стандартной схеме лечения БАД «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой» показатели практически всех симптомов астенического синдрома снизились вдвое.

Через 1 нед. от начала исследования показатели астенического синдрома как в КГ, так и в ОГ не имели статистической значимости по сравнению с исходными данными. Уже через 1 мес. от начала терапии группа, в которой к стандартной схеме лечения была добавлена БАД, характеризовалась статистически значимым снижением выраженности всех симптомов астенического синдрома по сравнению с исходными данными ( $p < 0,05$ , непарный критерий Стьюдента). В КГ этого не наблюдалось ( $p > 0,05$ , непарный критерий Стьюдента), кроме снижения показателя тревожности.

**Таблица 1.** Динамика показателей ВАШ, предназначенной для измерения интенсивности симптомов, характеризующих работоспособность, в период терапии (42 дня)**Table 1.** Visual analogue scale (VAS) designed for measuring severity of symptoms characterizing the performance capabilities: changes in indicators over the treatment duration (42 days)

Показатель Indicator	Визит / Visit 1		Визит / Visit 2		Визит / Visit 3		Визит / Visit 4	
	КГ / CG (n=25)	ОГ / TG (n=40)	КГ / CG (n=25)	ОГ / TG (n=39)	КГ / CG (n=25)	ОГ / TG (n=37)	КГ / CG (n=25)	ОГ / TG (n=37)
Физическая активность / Physical activity	4,2±1,8	4,8±2,4	4,1±1,7	4,8±2,4	5,2±1,1 <sup>@</sup>	5,9±1,3 <sup>*@</sup>	5,9±1,5 <sup>*</sup>	6,6±1,0 <sup>*@</sup>
Утомление при выполнении школьной программы Fatigue associated with the school program	5,4±2,6	5,4±3,0	5,1±2,4	5,4±3,0	4,1±2,1	2,9±2,2 <sup>*@</sup>	3,3±1,9 <sup>*</sup>	1,4±1,3 <sup>*@</sup>
Степень тревожности / Anxiety level	5,1±1,5	3,5±2,9	4,9±1,6	3,6±2,8 <sup>#</sup>	3,2±1,5 <sup>@</sup>	1,6±2,1 <sup>*@</sup>	2,5±1,5 <sup>*</sup>	0,9±1,5 <sup>*@</sup>

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: статистическая значимость различий,  $p < 0,05$  (непарный критерий Стьюдента): # — по сравнению с контролем, \* — по сравнению с исходными данными, @ — по сравнению со значением предыдущего визита.

**Note.** Herein and in Table 2: CG — control group, TG — treatment group; the statistical significance of differences,  $p < 0.05$  (unpaired t-test): # — versus the control group, \* — versus the baseline values, @ — versus the previous visit values.

**Таблица 2.** Динамика показателей ВАШ, предназначенной для измерения интенсивности симптомов, характеризующих эмоциональный фон, в период терапии (42 дня)**Table 2.** Visual analogue scale (VAS) designed for measuring severity of symptoms characterizing the emotional state: changes in indicators over the treatment duration (42 days)

Показатель Indicator	Визит / Visit 2		Визит / Visit 3		Визит / Visit 4	
	КГ / CG (n=25)	ОГ / TG (n=39)	КГ / CG (n=25)	ОГ / TG (n=37)	КГ / CG (n=25)	ОГ / TG (n=37)
Успеваемость в школе / School performance	0,2±0,4	0,1±0,3	2,1±1,3 <sup>@</sup>	3,3±1,5 <sup>#@</sup>	2,9±1,5 <sup>@</sup>	4,6±1,6 <sup>#@</sup>
Настроение / Mood	0,2±0,4	0,1±0,3	2,3±1,4 <sup>@</sup>	3,4±1,6 <sup>#@</sup>	3,1±1,5	4,9±2,1 <sup>#@</sup>
Нарушение взаимоотношений между Вами и ребенком Disruption in the relationship between you and your child	0,5±0,6	0,1±0,2 <sup>#</sup>	1,7±1,7 <sup>@</sup>	2,9±1,5 <sup>#@</sup>	2,9±1,7 <sup>@</sup>	3,9±2,2 <sup>#@</sup>

В конце исследования статистически значимые отличия интенсивности симптомов по сравнению с исходными показателями отмечались в обеих группах, однако динамика была более выраженной в ОГ.

На последнем визите родителям предлагалось ответить на вопросы, связанные с оценкой БАД «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой». Так, на вопрос «Нравится ли форма выпуска продукта Кидз?» все 40 родителей ответили «Да». Семь из 40 детей принимали сироп без удовольствия, что было связано со вкусом, который им не нравился. По этой причине 3 человека из 40 (1 — на визите 2 и 2 — на визите 3) отказались от дальнейшего участия в исследовании. Ни у кого из детей в процессе терапии не отмечалось аллергической реакции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования результаты свидетельствуют об эффективности применения БАД «Кидз (Kidz) сироп с мелиссой и мятой» у детей, перенесших COVID-19, с тревожными расстройствами. На фоне приема отмечено повышение устойчивости организма к эмоциональным переживаниям, улучшение концентрации внимания и памяти, протективное действие в условиях высоких умственных нагрузок.

Учитывая, что в проведенной работе наблюдался положительный эффект среди детей с тревожным и астениче-

ским синдромом, предполагаем, что данный продукт можно принимать с профилактической целью детям, перенесшим новую коронавирусную инфекцию, входящим в группу риска по формированию постковидного синдрома. ▲

## Литература / References

- Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Лукьянова О.Л. и др. Консенсус по вопросам вскармливания детей первого года жизни, вошедшим в обновленную редакцию «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019). Педиатрия. 2019;98(1):210–216. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-210-216. [Borovik T.E., Skvortsova V.A., Lukoyanova O.L. et al. Consensus on feeding children of the first year of life, included in the updated edition of the "National program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation" (2019). Pediatrics. 2019;98(1):210–216 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-210-216.
- Liotto N., Miozzo M., Gianni M.L. et al. Early nutrition: the role of genetics and epigenetics. *Pediatr Med Chir.* 2009;31(2):65–71.
- Heijmans B.T., Tobi E.W., Stein A.D. et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *PNAS USA.* 2008;105(44):17046–17049. DOI: 10.1073/pnas.0806560105.
- Захарова И.Н., Османов И.М., Творогова Т.М. и др. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022;1:8–14. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201515. [Zakharova I.N., Osmanov I.M., Tvorogova T.M. et al. Postcovid syndrome in children in the structure of COVID-19. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2022;1:8–14 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/26586630.2022.1.201515.
- Goertz Y.M.J., van Herck M., Delbressine J.M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.

6. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1.
7. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
8. Rubin R. As their numbers grow, COVID-19 "long haulers" stump experts. *JAMA.* 2020;324:1381–1383. DOI: 10.1001/jama.2020.17709.
9. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
10. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al.; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021;76(4):396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
11. Moghimi N., Di Napoli M., Biller. et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(9):44. DOI: 10.1007/s11910-021-01130-1.
12. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38: 101019. DOI: 10.1101/2020.12.24.20248802.
13. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
14. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576–578. DOI: 10.7326/M20-5661.
15. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052.
16. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Inf Secur.* 2020;81(6):e4–6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029.
17. Wortmann S.B., Mayr J.A. Choline-related-inherited metabolic diseases—A mini review. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(2):237–242. DOI: 10.1002/jimd.12011.
18. Pérez-Ràfols C., Liu Y., Wang Q. et al. Why Not Glycine Electrochemical Biosensors? *Sensors (Basel).* 2020;20(14):4049. DOI: 10.3390/s20144049.
19. Rowe E.M., Xing V., Biggar K.K. Lysine methylation: Implications in neurodegenerative disease. *Brain Res.* 2019;1707:164–171. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.11.024.
20. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(6):646–52. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283312956.
21. Pal A., Squitti R., Picozza M. et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(8):2882–2892. DOI: 10.1007/s12011-020-02437-9.
22. Muniipalli B., Seim L., Dawson N.L. et al. Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): a meta-narrative review of pathophysiology, prevalence, and management. *SN Compr Clin Med.* 2022;4(1):90. DOI: 10.1007/s42399-022-01167-4.
23. Watkins L.E., Sprang K.R., Rothbaum B.O. Treating PTSD: a review of evidence-based psychotherapy interventions. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:258. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00258.
24. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6 month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–232.
25. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605.
26. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
27. Иванова О.Н. Постковидный синдром у детей. *Международный исследовательский журнал.* 2021;111(9):35–39. [Ivanova O.N. Postcovid syndrome in children. *International Research Journal.* 2021;111(9):35–39 (in Russ.).]

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Сагитова Гульнара Рафиковна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0002-8377-6212.

**Шульдайс Владимир Александрович** — главный внештатный специалист диетолог Министерства здравоохранения Астраханской области, главный врач ГБУЗ АО «ДГП № 4»; 414045, Россия, г. Астрахань, ул. Н. Островского, д. 66, к. 2.

**Клюева Нонна Владимировна** — руководитель Центра по грудному вскармливанию ГБУЗ АО «ДГП № 4»; 414045, Россия, г. Астрахань, ул. Н. Островского, д. 66, к. 2.

**Шафоростова Елена Михайловна** — ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0002-0696-4690.

**Конотопова Ирина Борисовна** — детский невролог ГБУЗ АО «ДГП № 4»; 414045, Россия, г. Астрахань, ул. Н. Островского, д. 66, к. 2.

**Контактная информация:** Шафоростова Елена Михайловна, e-mail: lenchiknew@mail.ru.

**Прозрачность финансовой деятельности:** исследование проведено при поддержке ООО «ВТФ». Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 14.09.2022.**

**Поступила после рецензирования 07.10.2022.**

**Принята в печать 01.11.2022.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Gul'nara R. Sagitova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Inpatient Pediatrics with the course of post-graduate education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8377-6212.

**Vladimir A. Shuldais** — Chief outsource nutritionist of the Ministry of health of Astrakhan Region; Chief Physician of Children's City Polyclinic No.4; 66, bldn. 2, N. Ostrovsky str., Astrakhan, 414045, Russian Federation.

**Nonna V. Klyueva** — Head of the Breast-Feeding Center, Children's City Polyclinic No.4; 66, bldn. 2, N. Ostrovsky str., Astrakhan, 414045, Russian Federation.

**Elena M. Shafarostova** — assistant of the Department of Inpatient Pediatrics with the course of post-graduate education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0696-4690.

**Irina B. Konotopova** — pediatric neurologist, Children's City Polyclinic No.4; 66, bldn. 2, N. Ostrovsky str., Astrakhan, 414045, Russian Federation.

**Contact information:** Elena M. Shafarostova, e-mail: lenchiknew@mail.ru.

**Financial Disclosure:** the research was supported by LLC VTF. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interests.**

**Received 14.09.2022.**

**Revised 07.10.2022.**

**Accepted 01.11.2022.**



# KidZ

СРЕДСТВА ДЛЯ ЗДОРОВОГО ДЕТСТВА

KidZ — широкая линейка продуктов для поддержания и улучшения здоровья детей

УЗНАЙ БОЛЬШЕ



## Надежная защита детского здоровья!



ЖИДКАЯ ФОРМА =  
БЫСТРОЕ УСВОЕНИЕ



БЕСКОНСЕРВАНТНАЯ ОСНОВА.  
ЗАПАТЕНТОВАНО!



ЗАКОНЧЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ



УДОБНЫЙ ПРИЕМ! РАЗОВАЯ  
ПОРЦИЯ СИРОПА В СТИКЕ

### СИРОП С МЕЛИССОЙ И МЯТОЙ

Содержит Melissa и мяту, холин, глицин, лизин, цинк, магний и витамины группы B

#### Эффективность подтверждена!

- ✓ Снизилась интенсивность всех симптомов астенического синдрома, включая утомляемость, агрессивность и раздражительность.
- ✓ 60 % детей перестали испытывать тревожность.
- ✓ Улучшилась успеваемость у 96 % детей.
- ✓ Нормализовались физическая активность, сон и аппетит.
- ✓ Повысились устойчивость к эмоциональным переживаниям, концентрация внимания и память.
- ✓ Отмечено протекторное действие при повышении умственных нагрузок.



	ДЕТЯМ ОТ 3 ДО 7 ЛЕТ	1 ШТ.	2	РАЗА В ДЕНЬ
	ДЕТЯМ ОТ 7 ДО 11 ЛЕТ	1 ШТ.	3	
	ДЕТЯМ СТАРШЕ 11 ЛЕТ	2 ШТ.	2	

Другие продукты линейки:



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

- Z** Без ароматизаторов, искусственных красителей, ГМО
- Z** Минимальное содержание вспомогательных компонентов
- Z** Легко принимать: взболтать стик и дать выпить ребенку

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-346-350

## Врожденная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии развития сердца у детей как фактор риска развития психической патологии

В.А. Котляров, М.А. Калинина, Г.В. Козловская, Г.Н. Шимонова

ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье представлен краткий обзор литературы, в котором обсуждается предполагаемый генез заболевания и наследственность врожденных дисплазий соединительной ткани, а также связь с определенными врожденными биохимическими и медиаторными аномалиями. В последние годы появляется все больше сообщений о тесной связи соединительнотканых аномалий с отклонениями в психическом развитии детей с аутистическими расстройствами и другими эндогенными нарушениями. Таким образом, на повестке дня стоит проблема углубленного изучения данных аномалий, которые могут оказаться соматическими предикторами психического расстройства, что особенно важно для педиатров, которые видят пациентов первыми и могут поставить вопрос об оказании им помощи и проведении реабилитационных мероприятий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, диатезы, расстройства шизофренического спектра.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Котляров В.А., Калинина М.А., Козловская Г.В., Шимонова Г.Н. Врожденная дисплазия соединительной ткани и малые аномалии развития сердца у детей как фактор риска развития психической патологии. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):346–350. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-346-350.

## Congenital connective tissue dysplasia and minor heart defects in children as a risk factor of psychic disorders

V.L. Kotlyarov, M.A. Kalinina, G.V. Kozlovskaya, G.N. Shimonova

Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article presents a short literature review highlighting a potential genesis of the disease and genetic background of congenital connective tissue dysplasia, as well as its association with certain congenital biochemical and mediator abnormalities. Over the past years, there has been a substantial growth of publications discussing a close relationship between connective tissue diseases and psychic deviations in children with autism and other endogenous disorders. Thus, the today's agenda focuses on a thorough investigation of abnormalities which may serve as somatic predictors of psychic disorders. This aspect is of particular importance for pediatricians who will be the first doctors dealing with such patients and may raise the issue of providing medical care rehabilitation care to them.

**KEYWORDS:** children, connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, diathesis, schizophrenia spectrum disorders.

**FOR CITATION:** Kotlyarov V.L., Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V., Shimonova G.N. Congenital connective tissue dysplasia and minor heart defects in children as a risk factor of psychic disorders. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):346–350 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-346-350.

Под термином «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) в научной медицинской литературе принято понимать наследственные или врожденные нарушения структуры и функций соединительной ткани. В последние два десятилетия получило широкое распространение изучение так называемых «недифференцированных дисплазий соединительной ткани» (НДСТ) [1–6]. В работах указывается, что НДСТ — это генетически гетерогенная группа состояний, имеющих признаки аутосомно-доминантного типа наследования без четких количественных и качественных фенотипических и клинических симптомов, обусловленных степенью выраженности структурно-функциональных нарушений соединительной ткани, формирующейся в процессе онтогенеза [4–6].

Данная аномалия относится к патологии, в ряде случаев имеющей прогрессивное течение. НДСТ — это генетически обусловленная аномалия, в основе которой лежит дефект коллагена, передающийся по наследству, в основном по женской линии. Дефект коллагена приводит к слабости соединительной ткани, которая в норме как основа, «строма», организма держит в тонусе мышцы, связки, суставы, позвоночник, обеспечивает тургор кожи и др. Недостаточность соединительной ткани обуславливает вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем организма. Последнее объясняет ассоциацию НДСТ с аутоиммунными процессами и психоневрологическими нарушениями [7–15].

К основным диспластическим синдромам и фенотипам НДСТ отнесен пролапс митрального клапана (ПМК) в соче-

тании с другими нарушениями строения миокарда (малые аномалии сердца). Это аномально расположенные хорды (АРХ), что рассматривается как проявления синдрома ДСТ сердца. В отличие от истинных хорд АРХ прикрепляются не к створкам клапанов, а к стенкам желудочков и представляют собой дериват внутреннего мышечного слоя примитивного сердца, возникающего в эмбриональном периоде при так называемой «отшнуровке» папиллярных мышц. Гистологическое исследование показало, что АРХ имеют фиброзное или смешанное фиброзно-мышечное строение. В 95% случаев АРХ располагаются в полости левого и в 5% — правого желудочка.

К диспластическим синдромам также отнесены марфидная внешность, синдром гиперлабильности суставов, диспластическая стигматизация и др. В числе последней определены и малые аномалии соединительной ткани — миопия, плоскостопие, астеническое телосложение, высокорослость, пониженное питание, слабое развитие мускулатуры, повышенная гибкость мелких суставов, нарушения осанки (небольшой сколиоз, синдром прямой спины). К тем же аномалиям отнесены голубизна глазных яблок, голубоглазость, светловолосость, неправильный рост зубов, лопоухость (мягкие ушные раковины), обилие родинок и веснушек, паховые и пупочные грыжи, варикоцеле, нарушения опорно-двигательного аппарата, врожденная дисплазия тазобедренных суставов, уплощение грудной клетки, воронкообразная ее деформация, общая мышечная гипотония.

К числу наиболее распространенных проявлений ДСТ относится ПМК. Однако длительное время существовало мнение [16], что ПМК — это отдельная нозологическая единица в виде миксоматозной дегенерации митрального клапана. В международной классификации болезней (МКБ-10) есть специальная рубрика I34.1, в которой ПМК рассматривается как самостоятельное заболевание.

Пролапс митрального клапана на сегодняшний день является одним из важных направлений исследований в кардиологии и медицине в целом. Частота ПМК в популяции достигает 10%. При этом девочки составляют 50–75%.

Одни полагают, что ПМК — это состояние на грани нормы и патологии, другие авторы [11] относят ПМК к процессуальным заболеваниям, имеющим клинику и динамику. Последнее зависит от степени регургитации крови. Выделяют 3 степени ПМК. В случае 3-й степени ПМК рассматривается как порок сердца [17]. При ПМК у детей довольно часто встречаются нарушения сердечного ритма. На ЭКГ покоя в единичных случаях регистрируются различного характера аритмии, но частота их возрастает в 3–5 раз при физических нагрузках и в 5–6 раз при круглосуточном мониторинговании. Чаще всего регистрируется синусовая тахикардия (пароксизмальная и непароксизмальная), реже синусовая брадикардия.

У большинства детей старше 11 лет определяются многочисленные жалобы на боли в грудной клетке, сердцебиение, одышку, ощущение перебоев в сердце, головокружение, слабость, головные боли. Боли в сердце дети характеризуют как колющие, давящие, ноющие, ощущают их в левой половине грудной клетки без иррадиации. В большинстве случаев они кратковременные, не более 5–20 мин, возникают в связи с эмоциональным напряжением и сопровождаются вегетативными реакциями — похолоданием конечностей, зябкостью, сердцебиением, потливостью и др. Комплексное исследование не обнаруживает при этом ишемических нарушений в миокарде и позволя-

ет рассматривать кардиалгии как проявление симпатикопатии, связанной с психоэмоциональным напряжением.

У детей с ПМК в анамнезе имеются указания на неблагоприятное течение антенатального периода. В первые 3 мес. беременности отмечаются эндогенные и экзогенные неблагоприятные факторы: токсикоз, угроза прерывания, инфекции. Именно в этот критический период происходит интенсивная дифференцировка тканей и формирование органов, в том числе митрального клапана. Более чем в 30% случаев ПМК регистрируется при неблагоприятных родах (быстрые, стремительные, с использованием вакуум-экстрактора, кесарево сечение и др.). В последующем родовая травма перерастает в минимальную мозговую дисфункцию, с резидуальной нервно-психической и психофизической симптоматикой. У этих же детей имеет место сниженный иммунологический статус, обуславливающий предрасположенность к частым простудным заболеваниям, аллергическим реакциям, гиперергическим ответам на вакцинацию.

Клиническая нервно-психическая симптоматика отличается большим разнообразием. Особенно показательны при этом вегетативные дисфункции, которые отмечаются в 25–50% случаев при ПМК. У детей наблюдаются повышенная утомляемость, общая слабость, нарушения сна, цефалгии, головокружение, склонность к обморочным состояниям, а также дисфункции органов и систем — энурез, логоневрозы, сосудистые и желудочно-кишечные дискинезии и т. п. в рамках неврозоподобных и психопатоподобных нарушений.

Следует отметить, что с незапамятных времен описывается взаимосвязь между строением тела, чертами лица и психикой. Однако о научной постановке вопроса стали говорить с того времени, когда началось изучение соответствия соматической конституции (соматотипа) и психических особенностей. Данная концепция получила свое развитие в работах Э. Кречмера [18], В.А. Гиляровского [19], W. Sheldon [20] и др., в которых обосновывалась гипотеза о том, что каждому соматотипу свойственна своя структура, динамика развития личности и темперамента, а также индивидуальная характеристика общей реактивности организма, метаболизма и пр. Особенно четко, в ясной и обстоятельной форме учение о соматотипах было развито Э. Кречмером, который для каждого соматотипа установил соответствующую психологическую и психофизическую конституцию. Автор выделил три основных типа: пикнический, атлетический и лептосомный [18].

Следует отметить, что учение о соматотипах оказалось весьма плодотворным в понимании природы психических расстройств. С этой позиции интерес вызывает выделенный Э. Кречмером последний тип — лептосомный, сходный с описанием особенностей внешности и общебиологической и психической реактивности при НДСТ [18]. Это худощавость, острые черты лица, непропорционально большие уши, паралитическое строение грудной клетки, высокорослость, длинные конечности и др. Автор выделил и определенные черты личности, характерные для данного типа людей: внешняя холодность, недоступность с одновременной ранимостью и способностью к тонкому эмоциональному восприятию отдельных событий среды (часто отвлеченных от конкретности). Им свойственен уход в свой внутренний мир, который они предпочитают внешнему общению [18]. Данное опи-



сание соответствует современному представлению о шизоидной структуре личности.

Дальнейшие исследования в этом направлении были предприняты отечественными учеными, которые одними из первых начали изучать феномен конституционального предрасположения к определенным заболеваниям вследствие врожденных особенностей обмена и физиологических реакций. В этом плане особенный интерес представляет изучение психических диатезов. Данной проблеме посвящены работы многих ученых [21–28].

Как известно, диатез сам по себе — это не болезнь, а нарушение адаптации организма к внешней среде вследствие его морфологических особенностей в виде готовности к гиперергическим индивидуальным ответам. В педиатрии существуют различные виды диатезов: экссудативный, тимико-лимфатический, геморрагический и др., которые рассматриваются как пограничные состояния с высоким риском трансформации в болезнь под влиянием экзогенных и эндогенных факторов — инфекций, физических и психологических травм, снижения иммунологической защиты, неблагоприятного внутриутробного развития и пр.

Изучение в последние десятилетия феномена диатеза в психиатрической клинике существенно обогатило и расширило подходы к норме и патологии в рамках *nozos* и *patos* [21]. Особенно это касается исследований детей с различными формами психических диатезов, которые проводились на протяжении более 30 лет в Научном центре психического здоровья РАМН (в настоящее время — ФГБНУ НЦПЗ). Выводы строились на широкомасштабном изучении более 1000 детей с первых лет жизни с теми или иными психическими нарушениями в рамках диатезов эндогенных психических расстройств из группы расстройств шизофренического спектра, прослеженных катамнестически в течение более 10–15 лет. Это шизотипический диатез [17], психовегетативный [25, 26, 29], депрессивный [30], тимиколимфатический [31], невропатический [32] и др. Интересно, что при указанных диатезах психические нарушения развивались на фоне НДСТ. Это может рассматриваться как предрасположенность к психическим дисфункциям в онтогенезе.

С этой точки зрения заслуживают внимания данные, полученные при изучении психовегетативного статуса у детей разных возрастных групп с функциональными аритмиями сердца, связанными с ПМК и другими малыми аномалиями сердца [33]. Было выявлено, что у детей младше 5 лет при ПМК с приступами аритмий отмечаются астенодинамические депрессии, предшествующие сердечным дисфункциям. Депрессии сопровождаются различными вегетативными нарушениями — энурезом, диссомнией, нарушениями пищевого поведения, диспепсией. Комплекс выделенных психовегетативных отклонений в сочетании с ПМК определен как психовегетативный диатез. Сам приступ сердечной декомпенсации протекал в виде усиления психовегетативных нарушений до степени кардиологического раптуса на фоне резко выраженной дизритмии. В межприступный период выявлялись депрессия субклинического уровня, специфические нарушения мышления по типу автоматизмов, наплывов и т. п., а также различные сенестопатии. Имели место и ипохондрические переживания в виде отдельных опасений и повышенной тревожности о здоровье. В других случаях ипохондрические сверхценные страхи достигали уровня бредоподобных.

Биохимический анализ крови при ПМК констатировал повышенный уровень катехоламинов в течение суток, особенно днем за счет  $\beta$ -адренергических фракций. Кроме того, отмечено, что при ПМК вегетативные дисфункции связаны с гипервозбудимостью симпатической отдела вегетативной нервной системы и сниженной вагусной реактивностью.

Для коррекции метаболических нарушений в настоящее время используются как средства патогенетической терапии, так и общеукрепляющие препараты, позволяющие компенсировать врожденные метаболические нарушения, тогда как этиотропная терапия — дело отдаленного будущего.

Проведенный анализ психического и физического состояния при ПМК у детей в возрастной динамике на фоне НДСТ позволяет определить выделенный комплекс нарушений как ПМК-синдром. Однако полученные результаты требуют продолжения исследований в этом направлении в целях определения лечебных и профилактических мер по охране психического здоровья в детском возрасте.

#### Литература

1. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2012.
2. Нечайкина С.А., Мальмберг С.С., Петрухин А.С. Неврологические нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей и их коррекция. Русский журнал детской неврологии. 2010;5(3):11–20.
3. Неудухин Е.В., Талицкая О.Е. Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):77–85. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-77-84.
4. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. Ч. 2. Комитет экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2):239–263. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11050.
5. Проект российских рекомендаций по наследственным и многофакторным нарушениям соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2014;93(5).
6. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российский кардиологический журнал. 2013;(1s1):5–32. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32.
7. Перекальская М.А., Макарова Л.И., Верещагина Г.Н. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани. Клиническая медицина. 2002;4:48–51.
8. Форстер О.В., Шварц Ю.Г. Имеется ли взаимосвязь между степенью дисплазии соединительной ткани, эмоциональным статусом и фибрилляцией предсердий у больных ишемической болезнью? Вестник аритмологии. 2003;33:18–21.
9. Нечаева Г.И., Викторова И.А., Друк И.В., Вершинина М.В. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты. Пульмонология. 2004;2:116–120.
10. Верещагина Г.Н., Висковатых М.А., Махмудян Д.А. и др. Дисплазия соединительной ткани и формирование артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004;4(2):86.
11. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Викторова И.А. Взгляд клинициста на проблему дисплазии соединительной ткани. Классификационная концепция. В кн.: Материалы симпозиума «Дисплазия соединительной ткани». Омск: Издательство ОГМА; 2002:3–10.
12. Беляева Е.Л., Земцовский Э.В. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц молодого возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2005;1–2:28.
13. Рудой А.С. Клинико-иммунологические особенности эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной области у лиц молодого возраста с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2005.

14. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. М.; 2005.
15. Лобанов М.Ю., Давтян К.У., Земцовский Э.В. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития фибрилляции предсердий у больных ИБС. Тезисы VII Всероссийской конференции «Современные возможности холтеровского мониторирования». Вестник аритмологии. Приложение. 2006;79–80.
16. Gasser S., Reichensperner H., Girdauskas E. Genomic analysis in patients with myxomatous mitral valve prolapse: current state of knowledge. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):41. DOI: 10.1186/s12872-018-0755-y.
17. Levine R., Hagège A.A., Judge D.P., Padala M. et al. Mitral valve disease-morphology and mechanisms. Nat Rev Cardiol. 2015;12(12):689–710. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.161.
18. Кречмер Э. Строение тела и характер. М.: Педагогика-пресс; 1995.
19. Сомато-психические расстройства: сб. трудов Ин-та психиатрии АМН. Под ред. В.А. Гиляровского. М.; 1946.
20. Sheldon W.H. The Varieties of Human Physique: An Introduction to Constitutional Psychology. New York: Harper & Brothers; 1940.
21. Снежневский А.В., Давыдовский И.В. О социальном и биологическом в этиологии психических болезней. В кн.: Социальная реадaptация психически больных. М.; 1965:7–15.
22. Циркин С.Ю. Аналитическая психопатология. М.: ФОЛИУМ; 2005.
23. Козловская Г.В., Калинина М.А. Шизотипический диатез у детей раннего возраста как предиктор шизофрении. Психиатрия 2013;4(60):27–31.
24. Горюнова А.В. Неврологические предшественники и маркеры предрасположенности к шизофрении: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
25. Психосоматические расстройства в клинической практике. Под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. 2-е изд. М.: МЕД пресс-информ; 2019.
26. Северный А.А. Психическая патология в общепедиатрической клинике (к вопросу о психовегетативном диатезе). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2013;113(5–2):23–28.
27. Sharp H.C., Critchley H.D., Eccles J.A. Connecting brain and body: Transdiagnostic relevance of connective tissue variants to neuropsychiatric symptom expression. World J Psychiatr. 2021;11(10):805–820. DOI: 10.1016/j.psc.2020.02.010.
28. Jaaro-Peled H., Sawa. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. Psychiatr Clin North Am. 2020;43(2):263–274. DOI: 10.1016/j.psc.2020.02.010.
29. Шимонова Г.Н. Вегетативный статус и его особенности у детей раннего возраста из группы высокого риска по шизофрении: Методическое пособие. 2018.
30. Голубева Н.И. Клинико-динамические особенности депрессивных расстройств раннего детского возраста в онтогенетическом и клинико-биологическом аспектах. В кн.: сб. материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня рождения профессора М.Ш. Вроно «Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков». М.; 2018.
31. Кузьменко Л.Г., Козловская Г.В., Игнатъева О.Н. Особенности развития нервно-психической сферы у детей раннего возраста с тимо-мегалией. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2007;86(1):57–62.
32. Буторин Г.Г., Буторина Н.Е. Клинические и клинико-динамические проблемы детской и подростковой невропатии. Челябинск: Сити-Принт; 2015.
33. Северный А.А., Баландина Т.А., Березницкая В.В. и др. Психовегетативные нарушения в раннем детстве (на модели функциональной пароксизмальной тахикардии). Социальная и клиническая психиатрия. 1999;9(4):54–59.
34. Neudakhin E.V., Talitskaya O.E. Energetic therapy for psycho-emotional conditions in children and adolescents with vegetative dystonia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):77–84 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-77-84.
35. Multiorgan disorders in connective tissue dysplasia in children. algorithm of diagnosis. Management tactics. Draft of Russian recommendations. Part 2. Medical News Of The North Caucasus. 2016;11(2):239–263 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11050.
36. Draft recommendations for the Russian and multifactorial hereditary disorders of connective tissue in children. Diagnostic algorithms. Tactics. Peditria n.a. G.N. Speransky. 2014;93(5) (in Russ.).
37. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. Russian Journal of Cardiology. 2013;(1s1):5–32 (in Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32.
38. Perekalskaya M.A., Makarova L.I., Vereshchagina G.N. Neuroendocrine dysfunction in women with systemic connective tissue dysplasia. Clinical medicine. 2002;4:48–51 (in Russ.).
39. Forster O.V., Shvarts Yu.G. Is there a relationship between the degree of connective tissue dysplasia, emotional status and atrial fibrillation in patients with ischemic disease? Vestnik aritmologii. 2003;33:18–21 (in Russ.).
40. Nechaeva G.I., Viktorova I.A., Druk I.V., Vershinina M.V. Connective tissue dysplasia: pulmonological aspects. Pulmonologiya. 2004;2:116–120 (in Russ.).
41. Vereshchagina G.N., Viskovatykh M.A., Makhmudyan D.A. Connective tissue dysplasia and the formation of arterial hypertension. Cardiovascular therapy and prevention. 2004;4(2):86 (in Russ.).
42. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I., Viktorova I.A. A clinician's view of the problem of connective tissue dysplasia. Classification concept. In: Proceedings of the symposium "Connective tissue dysplasia". Omsk: OGMA Publishing House; 2002:3–10 (in Russ.).
43. Belyaeva E.L., Zemtsovsky E.V. Features of the pathology of the upper gastrointestinal tract in young people with the syndrome of connective tissue dysplasia of the heart. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2005;1–2:28 (in Russ.).
44. Rudoy A.S. Clinical and immunological features of erosive and ulcerative diseases of the gastroduodenal region in young people with concomitant undifferentiated connective tissue dysplasia: thesis. St. Petersburg; 2005 (in Russ.).
45. Klemenov A.V. Undifferentiated connective tissue dysplasia. М.; 2005 (in Russ.).
46. Lobanov M.Yu., Davtyan K.U., Zemtsovsky E.V. Connective tissue dysplasia as a risk factor for the development of atrial fibrillation in patients with IHD. Abstracts of the VII All-Russian Conference "Modern possibilities of Holter monitoring". Vestnik aritmologii. Suppl. 2006:79–80 (in Russ.).
47. Gasser S., Reichensperner H., Girdauskas E. Genomic analysis in patients with myxomatous mitral valve prolapse: current state of knowledge. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):41. DOI: 10.1186/s12872-018-0755-y.
48. Levine R., Hagège A.A., Judge D.P., Padala M. et al. Mitral valve disease-morphology and mechanisms. Nat Rev Cardiol. 2015;12(12):689–710. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.161.
49. Kretschmer E. Body structure and character. М.: Pedagogika-press; 1995 (in Russ.).
50. Somato-psychic disorders: Proceedings of the Institute of Psychiatry of the Academy of Medical Sciences. V.A. Gilyarovskiy, ed. М.; 1946 (in Russ.).
51. Sheldon W.H. The Varieties of Human Physique: An Introduction to Constitutional Psychology. New York: Harper & Brothers; 1940.
52. Snezhnevsky A.V., Davydovsky I.V. On the social and biological in the etiology of mental illness In: Social readaptation of the mentally ill. М.; 1965:7–15 (in Russ.).
53. Tsirkin S.Yu. Analytical psychopathology. М.: FOLIUM; 2005 (in Russ.).
54. Kozlovskaya G.V., Kalinina M.A. Schizotypal diathesis in young children as a predictor of schizophrenia. Psikhatriya. 2013;4(60):27–31 (in Russ.).
55. Goryunova A.V. Neurological precursors and markers of susceptibility to schizophrenia: thesis. М.; 1995 (in Russ.).
56. Psychosomatic disorders in clinical practice. A.B. Smulevich, ed. 2<sup>nd</sup> ed. М.: MED press-inform; 2019 (in Russ.).

## References

1. Arsentiev V.G. Connective tissue dysplasia as a constitutional basis for multiple organ disorders in children: thesis. St. Petersburg; 2012 (in Russ.).
2. Nechaykina S.A., Malmberg S.S., Petrukhin A.S. Neurologic disorders associated with dysplasia of connective tissue in children and their correction. Russian Journal of Child Neurology. 2010;5(3):11–20 (in Russ.).

26. Severnyĭ A.A. Mental pathology in general pediatric practice: a problem of psychovegetative diathesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(5–2):23–28 (in Russ.).
27. Sharp H.C., Critchley H.D., Eccles J.A. Connecting brain and body: Transdiagnostic relevance of connective tissue variants to neuropsychiatric symptom expression. *World J Psychiatr*. 2021;11(10):805–820. DOI: 10.1016/j.psc.2020.02.010.
28. Jaaro-Peled H., Sawa. Neurodevelopmental Factors in Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2020;43(2):263–274. DOI: 10.1016/j.psc.2020.02.010.
29. Shimonova G.N. Vegetative status and its features in young children at high risk for schizophrenia: a methodological guide. 2018 (in Russ.).
30. Golubeva N.I. Clinical and dynamic features of depressive disorders in early childhood in ontogenetic and clinical and biological aspects. In the book: *Sat. materials of the All-Russian scientific and practical conference with international participation, dedicated to the 100<sup>th</sup> anniversary of the birth of Professor M.Sh. Vrono, "Clinical-biological, psychological and social aspects of mental disorders in children and adolescents"*. M.; 2018 (in Russ.).
31. Kuzmenko L.G., Kozlovskaya G.V., Ignatieva O.N. Features of the development of the neuropsychic sphere in young children with thymomegaly. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2007;86(1):57–62 (in Russ.).
32. Butorin G.G., Butorina N.E. Clinical and clinical-dynamic problems of childhood and adolescent neuropathy. Chelyabinsk: City-Print; 2015 (in Russ.).
33. Severny A.A., Balandina T.A., Bereznitskaya V.V. Psychovegetative disorders in early childhood (on the model of functional paroxysmal tachycardia). *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. 1999;9(4):54–59 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Котляров Владислав Львович** — научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34; ORCID iD 0000-0001-6022-8427.

**Козловская Галина Вячеславовна** — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34; ORCID iD 0000-0001-6299-1450.

**Калинина Марина Анатольевна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34; ORCID iD 0000-0003-2216-3989.

**Шимонова Галина Николаевна** — к.м.н., старший научный сотрудник отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ; 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34; ORCID iD 0000-0002-7477-0548.

**Контактная информация:** Калинина Марина Анатольевна, e-mail: [marina-k-13@yandex.ru](mailto:marina-k-13@yandex.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 30.05.2022.**

**Поступила после рецензирования 23.06.2022.**

**Принята в печать 18.07.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Vladislav L. Kotlyarov** — researcher of the Department of Pediatric Psychiatry, Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6022-8427.

**Galina V. Kozlovskaya** — Dr. Sc. (Med.), Professor, chief researcher of the Department of Pediatric Psychiatry, Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6299-1450.

**Marina A. Kalinina** — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Department of Pediatric Psychiatry, Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2216-3989.

**Galina N. Shimonova** — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Department of Pediatric Psychiatry, Mental Health Research Center; 34, Kashirskoe road, Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7477-0548.

**Contact information:** Marina A. Kalinina, e-mail: [marina-k-13@yandex.ru](mailto:marina-k-13@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 30.05.2022.**

**Revised 23.06.2022.**

**Accepted 18.07.2022.**



## Роль лекарственных растительных препаратов для симптоматического лечения в реализации стратегии рационального использования антибактериальных препаратов и сохранения микрофлоры (реферат)

### РЕЗЮМЕ

Ненадлежащее применение антибиотиков (например, назначение антибиотиков при вирусной инфекции) может нанести вред пациенту, поскольку антибиотики влияют на микробиоту и приводят к ее нарушениям, зачастую способным негативно влиять на здоровье пациента в течение продолжительного периода. Рациональное использование антибиотиков особенно актуально в лечении детей, поскольку воздействие на микробиоту у них может способствовать появлению заболеваний в более позднем возрасте. В педиатрии особенно высока потребность в более безопасных терапевтических средствах по сравнению с антибиотиками. Применение лекарственных препаратов растительного происхождения, содержащих те или иные вещества, обладающие противовирусной, антибактериальной или противовоспалительной активностью, является перспективным и эффективным вариантом лечения распространенных и неосложненных инфекционных заболеваний. Лечение препаратами растительного происхождения не оказывает влияния на микробиом кишечника, как показано в доклинических исследованиях, результаты которых обсуждаются в обзоре. Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья или экстрактов растений, как правило, демонстрируют положительное соотношение пользы и риска и являются конкурентоспособной альтернативой для лечения неосложненных инфекций.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микробиом кишечника, дети, респираторные инфекции, инфекции мочевыводящих путей, лекарственное растительное сырье, экстракты растений, антибиотики.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Роль лекарственных растительных препаратов для симптоматического лечения в реализации стратегии рационального использования антибактериальных препаратов и сохранения микрофлоры (реферат). РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):351–357.

## Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. Antibiotics

### ABSTRACT

The inappropriate use of antibiotics (e.g., for viral infection) can be harmful to the patients, as antibiotics influence and disturb the microbiota which can have a negative long-lasting impact on patient's health. The rational use of antibiotics is particularly important for the treatment of children, as the effects on their microbiota may contribute to the onset of diseases later in life. Therapeutic options with a more favorable safety profile vs that of antibiotics are of paramount importance, especially in the pediatric field. Herbal drugs containing substances with antiviral, antibacterial or anti-inflammatory activity offer a promising and effective treatment option for common and uncomplicated infections. Treatment with herbal drugs does not affect the gut microbiota as demonstrated by the findings of the preclinical trials discussed in this review. Herbal drugs based on medicinal plants or their extracts generally exhibit a positive benefit-risk ratio and are a viable treatment alternative for uncomplicated infections.

**KEYWORDS:** gut microbiota, children, respiratory infections, urinary tract infections, medicinal plants, herbal extracts, antibiotics.

**FOR CITATION:** *Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. Antibiotics. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):351–357 (in Russ.).*

### ВВЕДЕНИЕ

Состояние микробиома кишечника может оказывать влияние на весь организм посредством системы передачи сигналов между кишечником и мозгом [1]. Нарушения со стороны микробиома связаны с различными заболеваниями [2–4]. Микробиом кишечника считается одной из наиболее важных микробиот, способных влиять на весь организм.

Ненадлежащее применение антибиотиков (например, при вирусной инфекции) может нанести вред пациенту, поскольку антибиотики влияют на микробиоту [5] и приводят к ее нарушениям, зачастую способным негативно влиять на здоровье пациента в течение продолжительного периода. Кроме того, ненадлежащее применение антибиотиков повышает риск развития устойчивости к противомикробным препаратам [6–8], что, по оценочным данным, привело к 1,27 млн смертей во всем мире в 2019 г. [9].

Все большую популярность приобретает стратегия рационального использования антибиотиков, т. е. ответственного и эффективного их применения [10–13]. Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) устанавливают цель антибиотикотерапии — «совершенствование процедур назначения антибиотиков врачами и их применения пациентами, направленное на назначение и применение данных препаратов исключительно при необходимости ... чтобы гарантировать корректный выбор препарата, дозы и продолжительности лечения, если антибиотик необходим» [14].

Стратегия рационального использования антибиотиков особенно актуальна в лечении детей, поскольку воздействие на микробиоту у них может способствовать появлению заболеваний в более позднем возрасте [15, 16]. Настоящий обзор подготовлен, чтобы подчеркнуть роль лекарственных растительных препаратов в реализации стра-

тегии рационального использования антибактериальных препаратов с низким риском неблагоприятного воздействия на микробиоту и самочувствие пациентов педиатрической популяции.

## ВЫЗВАННЫЕ АНТИБИОТИКАМИ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОТЫ И ИХ ПОСЛЕДСТВИЯ У ДЕТЕЙ

Применение антибиотиков, особенно в раннем детстве, оказывает значительное влияние на состав микробиоты. Наиболее распространенные эффекты применения антибиотиков включают снижение разнообразия микробиоты кишечника, значительное увеличение численности *Proteobacteria* и увеличение отношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Последствия перинатального воздействия антибиотиков или воздействия антибиотиков в младенчестве могут сохраняться в течение многих лет [16, 17].

При анализе 436 диад «мать — ребенок», которых наблюдали до достижения детьми возраста 7 лет, N.T. Mueller et al. [18] установили, что у детей, которые подвергались воздействию антибиотиков в II–III триместрах беременности, риск развития ожирения был на 84% (33–154%) выше, чем у детей, которые не подвергались воздействию антибиотиков. В крупном датском популяционном исследовании была отмечена связь между антибактериальной терапией матери во время беременности и последующими госпитализациями родившихся детей в инфекционные отделения (отношение рисков (ОР) 1,18, 95% доверительный интервал от 1,17 до 1,19) [19]. Применение антибиотиков у младенцев ведет к изменениям микробиома, которые вызывают изменение иммунного ответа на патогены и вакцины, а также повышают восприимчивость к инфекциям в более позднем возрасте [15].

Проведение антибактериальной терапии детям первого года жизни имеет связь с последующим повышением индекса массы тела и ожирением, чего не наблюдается у детей, которым антибактериальную терапию не проводили [20].

Применение антибиотиков у детей связано с развитием таких заболеваний, как бронхиальная астма, ювенильный артрит, сахарный диабет 1 типа, болезнь Крона и психические заболевания [17].

Таким образом, в педиатрии особенно высока потребность в более безопасных терапевтических средствах по сравнению с антибиотиками.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КАК БЕЗОПАСНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕОСЛОЖНЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья или экстрактов растений, как правило, демонстрируют положительное соотношение пользы и риска и являются конкурентоспособной альтернативой для лечения неосложненных инфекций [21]. Их эффективность основана на многоцелевом подходе [22–24]. Для многих распространенных и рецидивирующих инфекций, таких как инфекции мочеполовой системы или инфекции верхних и нижних дыхательных путей, доступны эффективные и безопасные варианты лечения растительными препаратами [25–28]. Важно отметить, что исследования применения данных препаратов демонстрируют их эффективность — уменьшается выраженность симптомов и, соответственно, потребность в применении антибиотиков, — а также благо-

приятный профиль безопасности. Более того, по результатам данных исследований лекарственные препараты растительного происхождения были включены в рекомендации по лечению риносинусита, острого и хронического кашля [12, 29–31] и инфекций мочевыводящих путей в качестве целесообразной и адекватной терапевтической альтернативы [10].

## БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В ПРЕПАРАТАХ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Лекарственные препараты растительного происхождения представляют собой многокомпонентные смеси, содержащие большое количество зачастую неидентифицированных действующих веществ. Однако удалось установить некоторые компоненты, обладающие соответствующей фармакологической активностью. Например, исследованиями *in vitro* была продемонстрирована противовирусная активность различных компонентов лекарственных растений, например кверцетина, карвакрола или теафлавинов, а также антибактериальная активность флавоноидов, изотиоцианидов, гидрохинона и умбеллиферона [32–34]. Противовоспалительная активность флавоноидов, таких как апигенин, кверцетин и кемпферол, а также ряда других растительных компонентов, например урсоловой кислоты, бетулиновой кислоты и ресвератрола, была подробно описана [35–37]. Применение лекарственных препаратов растительного происхождения, содержащих те или иные вещества, обладающие противовирусной, антибактериальной или противовоспалительной активностью, является перспективным и эффективным вариантом лечения распространенных и неосложненных инфекционных заболеваний.

## ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: БРОНХИПРЕТ® И СИНУПРЕТ®

Респираторные инфекции особенно распространены у младенцев и детей младшего возраста, и болей ими дети могут до нескольких раз в год [38]. Респираторные инфекции связаны с частым обращением к врачу и избыточным применением антибиотиков [39]. Более того, применение антибиотиков и частота обращений к врачу коррелируют [40]. Отказ от антибиотиков в целях сохранения микробиоты отвечает принципам стратегии рационального использования антибактериальных препаратов и несет пользу для пациента, поскольку микробиота играет важную роль в защите хозяина от респираторных инфекций [41].

Двумя примерами комбинаций лекарственных трав являются тимьян и плющ, или тимьян и примула (как в препарате Бронхипрет®, «Бионорика SE», Германия) для лечения острого бронхита [42, 43], или первоцвет, желтая горечавка, черная бузина, обыкновенный щавель и вербена (как в экстракте Синупрет®, «Бионорика SE», Германия) для лечения инфекций придаточных пазух носа / риносинусита [44, 45].

Эффективность препарата Бронхипрет® на основе тимьяна была продемонстрирована в двух перспективных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием взрослых пациентов [42, 43]. В дополнение к противовоспалительному и противовирусному

эффекту [46] комбинации тимьяна и плюща или тимьяна и примулы также продемонстрировали способность регулировать секрецию слизи при остром и хроническом бронхите и бронхолите [47–49].

Эффективность и безопасность препаратов Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП в педиатрической популяции изучены в ряде зарубежных и российских исследований, результаты которых приведены в обзоре А.В. Шулькина [50]. Показано, что лекарственные растительные препараты Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП являются эффективными и безопасными средствами для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и образованием мокроты (трахеит, трахеобронхит и бронхит) у детей старше 3 мес. Автор отмечает, что препараты эффективны в монотерапии простудного кашля и вирусного бронхита в качестве альтернативы синтетическим муколитикам, могут эффективно дополнять обособленную антибактериальную терапию бронхита и повышать ее клиническую пользу, ускорять и облегчать процесс выздоровления пациентов различного возраста, обладая при этом очень хорошим профилем безопасности.

Эффективность и безопасность лекарственного растительного препарата Синупрет® экстракт были продемонстрированы в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием взрослых пациентов [44]. У детей, страдавших острыми синуситами, применение препарата Синупрет® сироп эффективно облегчало симптомы заболевания. Кроме того, наблюдалось уменьшение частоты назначения антибиотиков у детей, получавших Синупрет® сироп, по сравнению с детьми, не получавшими данный препарат [51]. При использовании Синупрета для лечения острого синусита у детей отмечались уменьшение числа койко-дней, более быстрая нормализация температуры (по сравнению с группами, получавшими стандартную терапию), сокращалось число пункций [52].

В доклиническом исследовании, результаты которого ранее не были опубликованы, изучали влияние на микробиом кишечника мышей комбинаций растительных экстрактов и антибиотиков, используемых для лечения респираторных инфекций. Были использованы серии препарата № 2811 (смесь спиртового сухого экстракта *Thymi herba* и сухого экстракта *Primulae radix*) и № 1011 (спиртовой сухой экстракт смеси *Gentianae radix*, *Primulae flos*, *Rumicis herba*, *Sambuci flos* и *Verbenae herba*), которые являются основой для препарата Бронхипрет® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и препарата Синупрет® экстракт. Чтобы проанализировать влияние данных комбинаций растительных трав и антибиотиков первой линии на микробиом кишечника при лечении респираторных инфекций, исследовали состав фекального микробиома мышей методом секвенирования следующего поколения (NGS) бактериальных генов 16S рРНК в соответствии с операционной процедурой с контролем качества [53]. Ежедневно мышам перорально вводили антибиотик амоксициллин / клавулановая кислота, или моксифлоксацин, или растительные экстракты № 2811 (однократный эквивалент рекомендуемой суточной дозы для человека препарата Бронхипрет® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, «Бионорика СЕ», Германия) или № 1011 (однократный эквивалент рекомендуемой суточной дозы для человека препарата Синупрет® экстракт, «Бионорика СЕ», Германия). В контрольной группе давали воду без добавления каких-либо субстанций, которую использовали

в качестве плацебо. Через 7 дней лечения взяли образцы кала четырех животных в каждой группе (рис. 1).

Анализ микробиома методом NGS выявил значительное изменение бактериального состава на фоне лечения антибиотиками, тогда как микробиом мышей, которым давали растительные экстракты, был аналогичен таковому у животных в контрольной группе, не получавших активных субстанций (см. рис. 1). Наиболее значительное воздействие отмечено после введения амоксициллина / клавулановой кислоты, которое привело к заметному снижению бактериального разнообразия, сопровождавшемуся доминированием лишь нескольких видов микроорганизмов (*Enterobacteriaceae*, *Escherichia*, *Shigella*, *Parabacteroides*, *Robinsoniella*). Для дальнейшей оценки долгосрочного воздействия на кишечный микробиом применение у мышей амоксициллина / клавулановой кислоты было прекращено и образцы фекалий повторно анализировали еще через 11 нед. После такого длительного периода микробный состав снова изменился, но не вернулся к исходному состоянию. Кроме того, после прекращения лечения такие потенциально полезные виды, как *Akkermansia muciniphila*, не появлялись вновь. Таким образом, лечение антибиотиками привело к длительным изменениям бактериального микробиома.

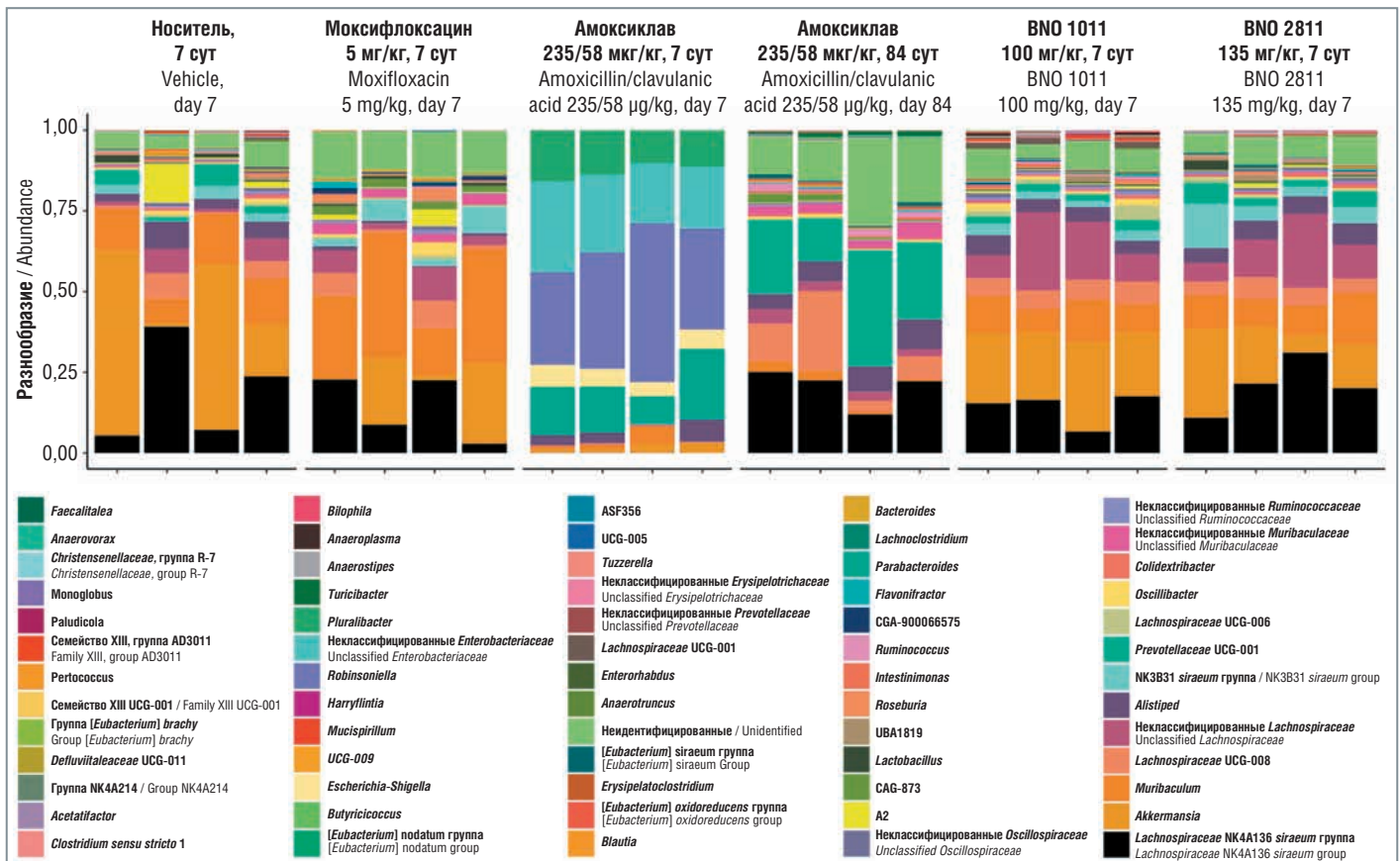
## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ: КАНЕФРОН® Н

Для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМП) лекарственным растительным препаратом применяется препарат Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия), в состав которого в качестве активной фармацевтической субстанции входит фитокомбинация серии № 2103 *Rosmarini folium*, *Centaurii herba* и *Levistici radix*.

Эффективность препарата была продемонстрирована в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании [54]. В дополнение к этому эффективность препарата в условиях реальной клинической практики была показана в недавно опубликованном исследовании, проведенном на основе анализа более 160 000 случаев лечения ИМП антибиотиками или препаратом Канефрон® Н из базы данных клинических случаев [55]. Результаты этого исследования согласуются с результатами указанного выше клинического исследования [54]. Доля пациентов, которым потребовалось назначение дополнительных антибиотиков в период с 1-го по 30-й день лечения, была почти идентичной в обеих группах. Кроме того, после лечения лекарственным растительным препаратом частота спорадических или частых рецидивирующих эпизодов ИМП снизилась. Потребность в дополнительном лечении антибиотиками с 31-го по 356-й день была выше в группе пациентов, получавших антибиотики на начальном этапе лечения неосложненной ИМП [55]. Это может быть обусловлено способностью антибиотиков изменять специфическую микробиоту. Считается, что здоровая микробиота кишечника, влагалища и мочевыводящих путей защищает от ИМП; соответственно, дисбактериоз мог быть связан с развитием ИМП [56].

В ряде исследований изучено применение препарат Канефрон® Н у детей. Н.И. Аверьянова и соавт. [57] *in vitro* показали, что растительный лекарственный препарат, в состав которого входят экстракты травы золототысячника, корней любистока и листьев розмарина, продемонстри-





**Рис. 1.** Гистограмма таксономии, иллюстрирующая относительное содержание обнаруженных родов бактерий в образцах и группах лечения.

Изменения в микробиоме после введения мышам амоксициллина / клавулановой кислоты (день 7 и 84), моксифлоксацина (день 7), материала серии № 2811 (день 7) или серии № 1011 (день 7) по сравнению с контрольной группой (вода)

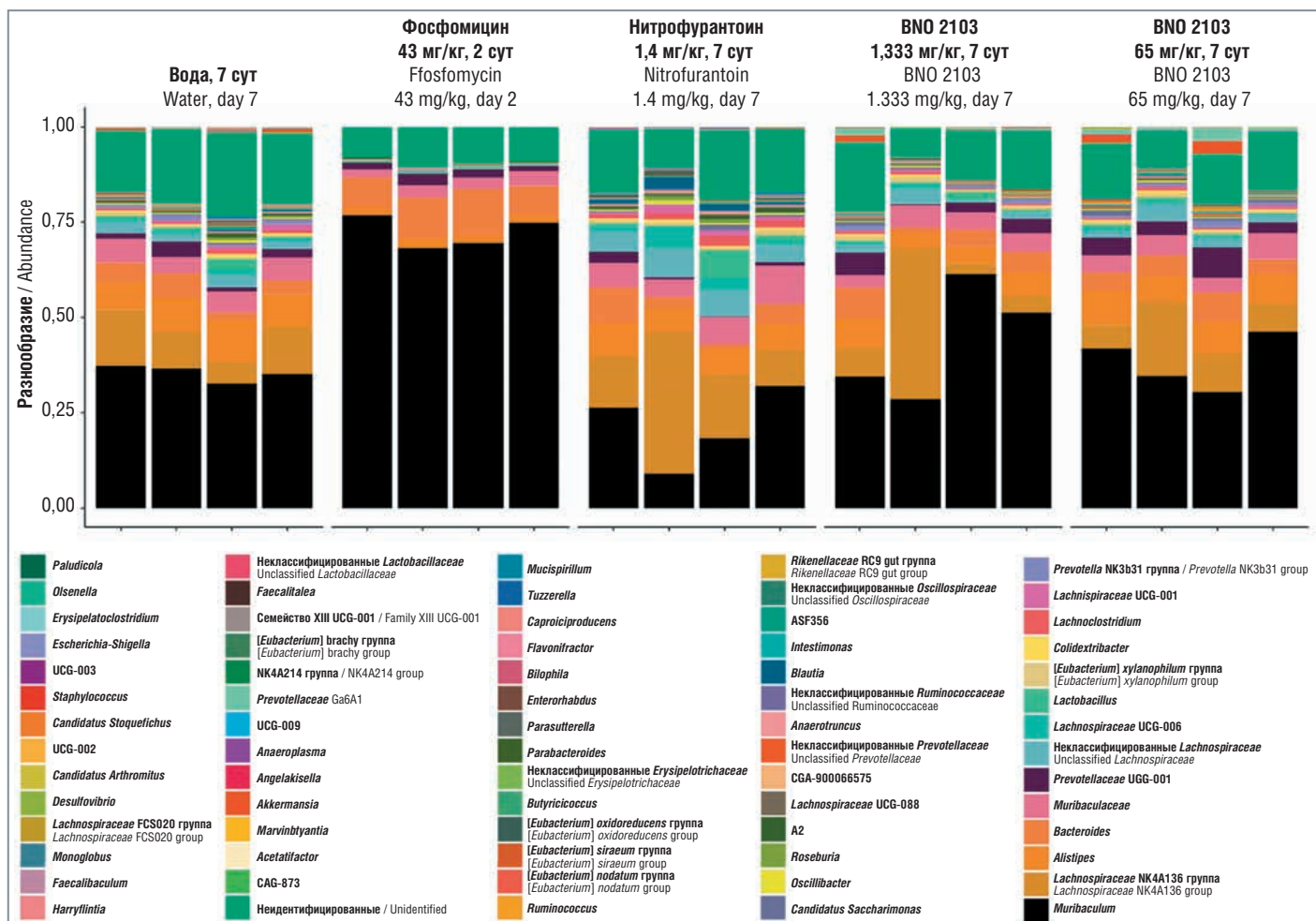
**Fig. 1.** Histogram taxonomy illustrating the relative abundance of bacterial genera in the samples and treatment groups.

Changes in microbiome after treatment of mice with amoxicillin/clavulanic acid (day 7 and 84), moxifloxacin (day 7), BNO 2811 (day 7), or BNO 1011 (day 7), compared to a control group (water)

ровал антимикробную активность в отношении основного возбудителя ИМП — *Escherichia coli*, а также в отношении ряда других микроорганизмов, высеянных из мочи детей в острой фазе пиелонефрита в диагностически значимой концентрации. В исследовании Т.С. Вознесенской и соавт. [58] у детей с острым пиелонефритом применение препарата Канефрон® Н в первые 3 мес. после окончания терапии антибиотиками способствовало снижению риска рецидивов заболевания по сравнению с показателем у детей, которым после окончания курса антибиотикотерапии не проводили профилактику рецидива. Применение препарата Канефрон® Н в комплексе с антибактериальными препаратами способствовало исчезновению симптомов острого цистита у детей. Использование препарата Канефрон® Н у детей с острым циститом на протяжении 3 мес. существенно снижало частоту рецидивов заболевания и увеличивало долю пациентов, находившихся в состоянии ремиссии [59]. Пролонгированное применение препарата Канефрон® Н на фоне санаторно-курортного лечения позволило повысить эффективность лечения хронического пиелонефрита за счет ренопротективного эффекта, связанного с его способностью подавлять образование провоспалительных и проапоптоидных цитокинов, ликвидировать дисбаланс между про- и противовоспалительными, про- и противоапоптоидными факторами, а также сочетанного противовоспалительного, диуретического, спазмолити-

ческого, вазодилатирующего и антибактериального действия. На основании результатов исследований можно сделать вывод о благоприятном профиле безопасности препарата [60].

Влияние фитопрепарата Канефрон® Н на кишечную микробиоту было изучено в доклиническом исследовании К.Г. Naber et al. [61]. Образцы фекалий мышей исследовали методом секвенирования следующего поколения бактериальных генов 16S рРНК в соответствии с операционной процедурой с контролем качества [53]. В течение 7 дней мышам ежедневно перорально вводили антибиотик нитрофурантоин, воду (в качестве препарата плацебо без добавления каких-либо субстанций — контрольная группа), фитокомбинацию серии № 2103 или однократную дозу антибиотика фосфомицин в день 1. Доза фитокомбинации серии № 2103 составляла 65 и 1333 мг/кг, что эквивалентно однократной и двадцатикратной рекомендуемой дозе препарата Канефрон® для человека. Каждая группа исследования включала по четыре животных; исследовали образцы кала, собранные до начала лечения, на 2-й день (у мышей, получавших фосфомицин) или на 7-й день лечения (остальные группы). Результаты секвенирования выявили значительные изменения в составе микробиома кишечника на фоне лечения нитрофурантоином. В экспериментальной группе фосфомицина изменения были более выраженными: при однократном приеме некоторые бактериальные семейства полностью



**Рис. 2.** Гистограмма таксономии, иллюстрирующая относительное содержание обнаруженных родов бактерий в образцах и группах лечения.

Изменения в микробиоме после введения мышам фосфомицина (день 2 после однократного введения), нитрофурантоина (день 7) и фитокомпозиции серии № 2103 (день 7) по сравнению с контрольной группой (вода, день 7)

**Fig. 2.** Histogram taxonomy illustrating the relative abundance of bacterial genera in the samples and treatment groups.

Changes in microbiome after treatment of mice with fosfomicin (day 2 after a single dose), nitrofurantoin (day 7), and BNO 2103 (day 7), compared to a control group (water, day 7)

исчезли из микробиома кишечника и не восстановились в течение последующих дней без лечения. У мышей, получавших фитотерапевтическую композицию, разнообразие кишечных бактерий в основном сохранилось и было аналогично таковому у животных контрольной группы, получавших воду (без добавления каких-либо субстанций). Даже при введении 20-кратной рекомендуемой дозы для человека микробиом кишечника мышей практически не изменялся (рис. 2). Эти результаты подтверждают щадящее воздействие композиции серии № 2103 на микробиоту и дополняют существующую совокупность свидетельств благоприятного профиля безопасности фитокомбинации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере расширения нашего понимания роли микробиоты и ее взаимосвязи с общим состоянием здоровья и устойчивостью организма к заболеваниям стало очевидно, что при выборе подходящей терапии инфекций необходимо способствовать сохранению микробиоты. С целью предотвращения ненадлежащего использования антибиотиков необходимо большее внимание уделять вопросам профилактики заболеваний (соблюдение гигиены,

вакцинация), дифференциальной диагностики заболеваний (вирусная или бактериальная этиология заболевания), коммуникативным стратегиям «врач — пациент». Растительные препараты могут быть альтернативой антибиотикам и нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) для лечения неосложненных инфекций мочевыводящих и дыхательных путей. Важно отметить, что данные о лечении ИМП указывают на то, что лекарственные препараты растительного происхождения могут обеспечить сопоставимую с антибиотиками и НПВП эффективность и имеют в целом благоприятный профиль безопасности. Это может быть обусловлено тем, что лечение препаратами растительного происхождения не оказывает влияния на микробиом кишечника, как было показано в доклинических исследованиях. Однако лекарственные препараты растительного происхождения не всегда могут заменить антибиотики. При неосложненных инфекциях отсроченное назначение антибиотиков с началом терапии лекарственными растительными препаратами целесообразно для снижения частоты применения антибиотиков. Крайне важным представляется прекращение ненадлежащего применения антибиотиков, особенно при наличии терапевтических альтернатив. ▲

## Jlupemya / References

- Mohajeri M.H., Brummer R.J.M., Rastall R.A. et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr.* 2018;57(Suppl 1):1–14. DOI: 10.1007/s00394-018-1703-4.
- Fujimura K.E., Lynch S.V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):592–602. DOI: 10.1016/j.chom.2015.04.007.
- De Luca F., Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):74–85. DOI: 10.1111/cei.13158.
- Angelucci F., Cechova K., Amlerova J., Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):108. DOI: 10.1186/s12974-019-1494-4.
- Lange K., Buerger M., Stallmach A., Bruns T. Effects of Antibiotics on Gut Microbiota. *Dig Dis.* 2016;34(3):260–268. DOI: 10.1159/000443360.
- Davies J., Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417–433. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
- De Oliveira D.M.P., Forde B.M., Kidd T.J. et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00181–e00219. DOI: 10.1128/CMR.00181-19.
- Crofts T.S., Gasparrini A.J., Dantas G. Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(7):422–434. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.28.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629–655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2022.
- WHO. Regional Office for Europe. Antimicrobial stewardship interventions: a practical guide. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340709> (access date: 21.09.2022).
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1–464. DOI: 10.4193/Rhin.20.600.
- Baur D., Gladstone B.P., Burkert. et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):990–1001. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0.
- CDC. Antibiotic Stewardship. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/oralhealth/infectioncontrol/faqs/antibiotic-stewardship.html> (access date: 21.09.2022).
- Shekhar S., Petersen F.C. The Dark Side of Antibiotics: Adverse Effects on the Infant Immune Defense Against Infection. *Front Pediatr.* 2020;8:544460. DOI: 10.3389/fped.2020.544460.
- Neuman H., Forsythe P., Uzan A. et al. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done. *FEMS Microbiol Rev.* 2018;42(4):489–499. DOI: 10.1093/femsre/fuy018.
- McDonnell L., Gilkes A., Ashworth M. et al. Association between antibiotics and gut microbiome dysbiosis in children: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1–18. DOI: 10.1080/19490976.2020.1870402.
- Mueller N.T., Whyatt R., Hoepner L. et al. Prenatal exposure to antibiotics, cesarean section and risk of childhood obesity. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):665–670. DOI: 10.1038/ijo.2014.180.
- Miller J.E., Wu C., Pedersen L.H. et al. Maternal antibiotic exposure during pregnancy and hospitalization with infection in offspring: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol.* 2018;47(2):561–571. DOI: 10.1093/ije/dyx272.
- NNIW88 — Intestinal Microbiome: Functional Aspects in Health & Diseases. (Electronic resource.) URL: <https://www.nestle-nutrition-institute.org/resources/publication-series/publications/article/nniw88-intestinal-microbiome-functional-aspects-health-diseases> (access date: 21.09.2022)
- Lee J.Y., Jun S.A., Hong S.S. et al. Systematic Review of Adverse Effects from Herbal Drugs Reported in Randomized Controlled Trials. *Phytother Res.* 2016;30(9):1412–1419. DOI: 10.1002/ptr.5647.
- Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. (Electronic resource.) URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21075177/> (access date: 21.09.2022).
- Kim K.S., Lim D.J., Yang H.J. et al. The multi-targeted effects of Chrysanthemum herb extract against *Escherichia coli* O157:H7. *Phytother Res.* 2013;27(9):1398–1406. DOI: 10.1002/ptr.4859.
- Amparo T.R., Seibert J.B., Vieira P.M.A. et al. Herbal medicines to the treatment of skin and soft tissue infections: advantages of the multi-targets action. *Phytother Res.* 2020;34(1):94–103. DOI: 10.1002/ptr.6519.
- Ghouri F., Hollywood A., Ryan K. A systematic review of non-antibiotic measures for the prevention of urinary tract infections in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):99. DOI: 10.1186/s12884-018-1732-2.
- Wawrysiuk S., Naber K., Rechberger T., Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance-non-antibiotic approaches: a systemic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):821–828. DOI: 10.1007/s00404-019-05256-z.
- Palm J., Steiner I., Abramov-Sommariva D. et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2017;55(2):142–151. DOI: 10.4193/Rhin16.103.
- Kardos P., Bittner C.B., Seibel J. et al. Effectiveness and tolerability of the thyme/ivy herbal fluid extract BNO 1200 for the treatment of acute cough: an observational pharmacy-based study. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1837–1844. DOI: 10.1080/03007995.2021.1960493.
- Stuck B.A., Beule A., Jobst D. et al. Guideline for "rhinosinusitis"-long version: S2k guideline of the German College of General Practitioners and Family Physicians and the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. *HNO.* 2018;66(1):38–74 (in German.) DOI: 10.1007/s00106-017-0401-5.
- Kardos P., Dinh Q.T., Fuchs K.H. et al. German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir Med.* 2020;170:105939. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105939.
- Krüger K., Holzinger F., Trauth J. et al. Chronic Cough. *Dtsch Arztebl Int.* 2022;119(5):59–65. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0396.
- Cushnie T.P., Lamb A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents.* 2005;26(5):343–356. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002.
- Stan D., Enciu A.M., Mateescu A.L. et al. Natural Compounds With Antimicrobial and Antiviral Effect and Nanocarriers Used for Their Transportation. *Front Pharmacol.* 2021;12:723233. DOI: 10.3389/fphar.2021.723233.
- Cela-López J.M., Camacho Roldán C.J., Gómez-Lizarraga G., Martínez V. A Natural Alternative Treatment for Urinary Tract Infections: Ixasol®, the Importance of the Formulation. *Molecules.* 2021;26(15):4564. DOI: 10.3390/molecules26154564.
- Dar K.B., Bhat A.H., Amin S. et al. Inflammation: A Multidimensional Insight on Natural Anti-Inflammatory Therapeutic Compounds. *Curr Med Chem.* 2016;23(33):3775–3800. DOI: 10.2174/0929867323666160817163531.
- Hämäläinen M., Nieminen R., Vuorela P. et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NF- $\kappa$ B activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF- $\kappa$ B activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:45673. DOI: 10.1155/2007/45673.
- Kempuraj D., Madhappan B., Christodoulou S. et al. Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br J Pharmacol.* 2005;145(7):934–944. DOI: 10.1038/sj.bjp.0706246.
- Murgia V., Manti S., Licari A. et al. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2020;33(1):3–11. DOI: 10.1089/ped.2019.1135.
- Andrews T., Thompson M., Buckley D.I. et al. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(1):e30334. DOI: 10.1371/journal.pone.0030334.
- Kuchar E., Miśkiewicz K., Szenborn L., Kurpas D. Respiratory tract infections in children in primary healthcare in Poland. *Adv Exp Med Biol.* 2015;835:53–59. DOI: 10.1007/584\_2014\_34.
- Schuijt T.J., Lankelma J.M., Scicluna B.P. et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia. *Gut.* 2016;65(4):575–583. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309728.
- Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2006;56(9):652–660. DOI: 10.1055/s-0031-1296767.
- Kemmerich B. Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(9):607–615. DOI: 10.1055/s-0031-1296656.
- Jund R., Mondigler M., Steindl H. et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology.* 2012;50(4):417–426. DOI: 10.4193/Rhino.12.015.
- Jund R., Mondigler M., Stammer H. et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(1):42–50. DOI: 10.3109/00016489.2014.952047.
- Tran H.T.T., Peterburs P., Seibel J. et al. In vitro Screening of Herbal Medicinal Products for Their Supportive Curing Potential in the Context of SARS-CoV-2. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:8038195. DOI: 10.1155/2022/8038195.
- Seibel J., Kryshen K., Pongrácz J.E., Lehner M.D. In vivo and in vitro investigation of anti-inflammatory and mucus-regulatory activities of a fixed combination of thyme and primula extracts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;51:10–17. DOI: 10.1016/j.pupt.2018.04.009.
- Seibel J., Pergola C., Werz O. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine.* 2015;22(13):1172–1177. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
- Seibel J., Wonnemann M., Werz O., Lehner M.D. A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. *Clin Phytosci.* 2018;4(1):4. DOI: 10.1186/s40816-018-0062-2.
- Шулькин А.В. Современные подходы к фармакотерапии острого бронхита. Преимущества фитотерапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(5):30–34.
- [Shchulkin A.V. Modern approaches to acute bronchitis pharmacotherapy. Benefits of herbal medicine. *RMJ. Medical Review.* 2019;5:30–34 (in Russ.)].



51. Popovich V.I., Beketova H.V. Results of a randomised controlled study on the efficacy of a combination of saline irrigation and Sinupret syrup phytopreparation in the treatment of acute viral rhinosinusitis in children aged 6 to 11 years. *Clin Phytosci.* 2018;4(1):21. DOI: 10.1186/s40816-018-0082-y.

52. Кунельская Н.Л., Ивойлов А.Ю., Архангельская И.И. Препарат Синупрет в лечении острого синусита у детей. *РМЖ.* 2012;27:1352. [Kunel'skaya N.L., Ivoylov A.Y.U., Arkhangel'skaya I.I. Sinupret in the treatment of acute sinusitis in children. *RMJ.* 2012;27:1352 (in Russ.).]

53. Stämmler F., Gläsner J., Hiergeist A. et al. Adjusting microbiome profiles for differences in microbial load by spike-in bacteria. *Microbiome.* 2016;4(1):28. DOI: 10.1186/s40168-016-0175-0.

54. Wagenlehner F.M., Abramov-Sommariva D., Höller M. et al. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int.* 2018;101(3):327–336. DOI: 10.1159/000493368.

55. Höller M., Steindl H., Abramov-Sommariva D. et al. Treatment of Urinary Tract Infections with Canephron® in Germany: A Retrospective Database Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(6):685. DOI: 10.3390/antibiotics10060685.

56. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. The Role of Gut, Vaginal, and Urinary Microbiome in Urinary Tract Infections: From Bench to Bedside. *Diagnostics (Basel).* 2020;11(1):7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007.

57. Аверьянова Н.И., Коломеец Н.Ю., Козлова В.В., Рудавина Т.И. Исследование антимикробных эффектов фитотерапии при лечении пиелонефрита у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2017;14(5):408–410. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1791. [Averyanova N.I., Kolomeets N.Yu., Kozlova V.V., Rudavina T.I. Study on Antimicrobial Effects of Phytotherapy in the Treatment of Children with Pyelonephritis. *Pediatric pharmacology.* 2017;14(5):408–410 (in Russ.).] DOI: 10.15690/pf.v14i5.1791.

58. Вознесенская Т.С., Кутафина Е.К. Фитотерапия в лечении инфекции мочевой системы у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2015;4(5):38–40. [Voznesenskaya T.S., Kutafina E.K. Phytotherapy treatment of urinary tract infection in children. *Pediatric pharmacology.* 2015;4(5):38–40 (in Russ.).]

59. Новости фармации. Оценка лечебного и профилактического потенциала препарата Канефрон Н при острых циститах у детей: результаты клинического исследования. Иванов Д.Д., Кушниренко С.В. (Electronic resource.) URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36614> (дата обращения: 17.11.2022). [News of pharmacy. Evaluation of the therapeutic and prophylactic potential of Canephron N in acute cystitis in children: results of a clinical study. Ivanov D.D., Kushnirenko S.V. (Electronic resource.) URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36614> (access date: 21.09.2022) (in Russ.).]

60. Каладзе Н.Н., Слободян Е.И. Патогенетически ориентированный метод оптимизации восстановительного лечения детей, больных хроническим пиелонефритом. *Современная педиатрия.* 2012;2(42):1–6. [Kaladze N.N., Slobodian E.I. Pathogenetically oriented method for optimization of restorative treatment of children suffering from chronic pyelonephritis. *Sovremennaya pediatriya.* 2012;2(42):1–6 (in Russ.).]

61. Naber K.G., Wagenlehner F.M.E., Kogan M.I., Siener R. How the microbiome is influenced by the therapy of urological diseases: standard versus alternative approaches. *Clinical Phytoscience.* 2017;3(1):8. DOI: 10.1186/s40816-017-0045-8.

*Реферат подготовлен редакцией «РМЖ» по материалу статьи / The abstract is compiled by the RMJ editorial office based on the article: Nausch B., Bittner C.B., Höller M. et al. Contribution of Symptomatic, Herbal Treatment Options to Antibiotic Stewardship and Microbiotic Health. *Antibiotics.* 2022;11:1331. DOI: 10.3390/antibiotics11101331.*



Bionorica®

При затыжном насморке  
и риносинусите

Растительный лекарственный препарат

**Синупрет®**

- ✓ Способствует устранению заложенности носа
- ✓ Обладает противовирусным действием
- ✓ Предупреждает развитие осложнений



[www.sinupret.com](http://www.sinupret.com)

При тонзиллитах и ОРВИ

Растительный лекарственный препарат

**Тонзилгон® Н**

- ✓ Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- ✓ Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита<sup>1</sup>
- ✓ Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ



[www.tonsilgon.ru](http://www.tonsilgon.ru)

При кашле и бронхите

Растительный лекарственный препарат

**Бронхипрет®**

- ✓ Снижает интенсивность и частоту приступов кашля<sup>2</sup>
- ✓ Способствует уменьшению воспаления<sup>3,4</sup>
- ✓ Облегчает выведение мокроты<sup>5</sup>



[www.bronchipret.com](http://www.bronchipret.com)

\* Синупрет® (капли) – для взрослых и детей от 2 лет; Синупрет® (таблетки) – для взрослых и детей от 6 лет. \*\* Тонзилгон® Н (капли) – для взрослых и детей от 1 года; Тонзилгон® Н (таблетки) – для взрослых и детей от 6 лет. \*\*\* Бронхипрет® (сироп) – для взрослых и детей от 1 года; Бронхипрет® ТП (таблетки) – для взрослых и детей старше 12 лет. 1. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Российская оториноларингология*, 2016; №5(84):120-125. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125. 2. Измаил Х. и соавт. Бронхипрет® и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. *Фарматека*. 2005. №19 (114). С. 86–90. 3. Seibel J. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine* 22(2015): 1172–1177. 4. Seibel J. et al. *Clinical Phytoscience* (2018) 4:4. DOI 10.1186/s40816-018-0062-2. 5. Инструкция по медицинскому применению Бронхипрет® сироп/Бронхипрет® ТП. б. КР306. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит), 2021 г. 7. КР683/1. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Хронический тонзиллит, 2021 г. 8. КР313. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый синусит. 2021. 9. КР381. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Бронхит. 2021. 10. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Цистит у женщин, 2021г.

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-358-365

## Врожденная анемия: алгоритм диагностики

А.А. Заплатников<sup>1</sup>, М.Н. Подзолкова<sup>1</sup>, М.А. Пониманская<sup>2</sup>, Ю.В. Денисова<sup>1</sup>,  
А.В. Дмитриев<sup>3</sup>, А.А. Деметьев<sup>1</sup>, Ж.Л. Чабайдзе<sup>1</sup>, Д.Н. Смирнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

### РЕЗЮМЕ

Врожденная анемия — одна из актуальных междисциплинарных проблем современной медицины. Цель настоящей публикации: представить современные принципы ранней диагностики врожденной анемии для последующего их внедрения в практику родовспомогательных медицинских учреждений, что позволит улучшить прогноз заболевания и снизить перинатальные потери в целом. К врожденным относятся те анемии, развитие которых произошло в ante- и/или интранатальном периоде. Основными причинами врожденной анемии являются фетальная кровопотеря, тяжелые формы внутриутробных инфекций и гемолитической болезни плода. При этом самая частая причина врожденной анемии — кровопотеря у плода. Среди пренатальных кровопотерь плода выделяют трансплацентарные (фетоматеринские), интраплацентарные, ретроплацентарные, фетально-фетальные (при многоплодной монохориальной беременности) и ятрогенные (редкие случаи осложнений при проведении инвазивных методов обследования и лечения). Причинами кровопотери у плода во время родов могут быть различные повреждения и патологические изменения пуповины (разрыв, гематома и др.) и/или плаценты (предлежание, отслойка, хориоангиома и др.), а также развитие кровоизлияний и кровотечений (внутричерепных, во внутренние органы и др.) у самого плода в условиях патологических родов и/или выраженной гипоксии. В статье представлены современные критерии верификации врожденной анемии, а также алгоритм ее диагностики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** анемия, иммунная водянка плода, внутриутробные инфекции, врожденная анемия, клинический анализ крови, кровопотеря у плода, неиммунная водянка плода, новорожденный ребенок, постгеморрагическая анемия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Заплатников А.А., Подзолкова М.Н., Пониманская М.А. и др. Врожденная анемия: алгоритм диагностики. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(4):358–365. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-358-365.

## Congenital anemia: a diagnostic algorithm

A.A. Zaplatnikov<sup>1</sup>, M.N. Podzolkova<sup>1</sup>, M.A. Ponimanskaya<sup>2</sup>, Yu.V. Denisova<sup>1</sup>,  
A.V. Dmitriev<sup>3</sup>, A.A. Dement'ev<sup>1</sup>, Zh.L. Chabaidze<sup>1</sup>, D.N. Smirnov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

### ABSTRACT

Congenital anemia is one of the major interdisciplinary problems of modern medicine. The aim of this publication is to outline the current concepts of early diagnosis of congenital anemia for their introduction in obstetric care practices. As a result, it will be possible to improve the disease prognosis and, in general, to reduce perinatal losses. Congenital anemias include those developed in the ante- and/or intranatal period. The main causes of congenital anemia comprise fetal blood loss, severe forms of intrauterine infections and hemolytic disease of the fetus. It is specified that the most common cause of congenital anemia is fetal blood loss. Prenatal fetal blood loss can be categorized as transplacental (fetal-maternal), intraplacental, retroplacental, fetal-fetal (in case of multifetal monochorionic pregnancy) and iatrogenic (rare complications of the invasive methods of patient examination and treatment). Fetal blood loss during delivery may be caused by various damages and/or disorders of the umbilical cord (rupture, hematoma) and/or the placenta (placental presentation or abruption, chorioangioma, etc.), as well as hemorrhages and bleedings (intracranial, into internal organs, etc.) of the fetus in case of abnormal labor and/or severe hypoxia. The article highlights the current verification criteria of congenital anemia and an algorithm of its diagnosis.

**KEYWORDS:** anemia, immune hydrops fetalis, intrauterine infections, congenital anemia, complete blood count, fetal blood loss, non-immune hydrops fetalis, newborn infant, posthemorrhagic anemia.

**FOR CITATION:** Zaplatnikov A.A., Podzolkova M.N., Ponimanskaya M.A. et al. Congenital anemia: a diagnostic algorithm. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(4):358–365 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-358-365.

### ВВЕДЕНИЕ

В структуре всех гематологических нарушений неонатального периода анемия занимает одну из ведущих позиций [1]. При этом традиционно, в зависимости от времени возникновения заболевания, выделяют анемии врожденные, развившиеся в пре- и интранатальном периодах,

и постнатальные [1–4]. Следует подчеркнуть, что вопросы диагностики врожденной анемии (*anaemia congenital*) и выбора адекватной тактики ведения беременности, родов, а в дальнейшем и новорожденного ребенка актуальны как для врачей акушеров-гинекологов, так и для неонатологов.

**Таблица.** Показатели клинического анализа крови при рождении и в 1–3-й дни жизни ребенка ( $M \pm 2SD$ ) [4, 8, 9]  
**Table.** Complete blood count indicators in newborn infants at the time of birth and at 1–3 days of age ( $M \pm 2SD$ ) [4, 8, 9]

Показатель клинического анализа крови Complete blood count indicator	При рождении (пуповинная кровь) At the time of birth (umbilical blood)	В возрасте 1–3 дней (венозная кровь) at 1–3 days of age (venous blood)
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	165±30	185±40
Гематокрит, % / Hematocrit, %	51±9	56±11
Эритроциты, $10^{12}/л$ / Erythrocytes, $10^{12}/l$	4,7±0,8	5,3±1,3
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг Mean corpuscular hemoglobin, pg	34±3	34±3
Средний объем эритроцитов, фл / Mean corpuscular volume, fl	108±10	108±13

**Цель настоящей публикации:** представить современные принципы ранней диагностики врожденной анемии для последующего их внедрения в практику родовспомогательных медицинских учреждений, что позволит улучшить прогноз заболевания и снизить перинатальные потери в целом.

## КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АНЕМИИ

Предлагаем в первую очередь сфокусировать внимание на вопросах своевременной диагностики врожденной анемии. При этом необходимо отметить, что в основе диагностики анемии лежат лабораторные критерии, а именно — определенные значения показателей клинического анализа крови. Таким образом, анемия — это гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина/гематокрита в единице объема крови [5–7]. У новорожденных детей, в соответствии с согласованными положениями ведущих отечественных и зарубежных неонатологов, анемию диагностируют в тех случаях, когда имеет место снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита более чем на 2 стандартных отклонения от средних значений этих показателей для данного постнатального возраста [2, 4, 8, 9]. Средние значения гемоглобина, гематокрита и некоторых эритроцитарных показателей при рождении (в пуповинной крови) и в первые 1–3 дня жизни ребенка (в венозной крови), а также их стандартные отклонения представлены в таблице.

Таким образом, критериями анемии при рождении ребенка являются [4, 8, 9]:

- ♦ уменьшение концентрации гемоглобина в пуповинной крови ниже 135 г/л;
- ♦ снижение гематокрита до 42% и ниже.

В свою очередь, для детей первых 1–3 дней критериями анемии являются [4, 8, 9]:

- ♦ гемоглобин в венозной крови ниже 145 г/л;
- ♦ снижение гематокрита менее 45%.

Учитывая, что для клинического анализа у новорожденных детей очень часто используется капиллярная кровь, необходимо помнить, что концентрация гемоглобина и гематокрита в этих случаях может быть примерно на 10% выше, чем в венозной. Поэтому при использовании для гемограммы капиллярной крови критерием анемии у детей раннего неонатального периода считается уровень гемоглобина ниже 170 г/л. При этом необходимо особо подчеркнуть, что при тяжелом состоянии ребенка клинический анализ крови целесообразно проводить, используя венозную кровь [2–4]. Это связано с тем, что из-за нарушений микроциркуляции и отека, возникающих при тяжелом состоянии,

концентрации гемоглобина и гематокрита в капиллярной крови могут не отражать их реального уровня, что может привести к ошибочным выводам [2, 3]. Если провести забор венозной крови все же не представляется возможным, то для взятия капиллярной крови на анализ целесообразно вначале «разогреть» ту часть тела, которая будет пунктирована [3]. Для этого можно использовать осторожное растирание пальцами места забора крови (например, пятки) в течение 45–60 с. Кроме этого, Н.П. Шабалов [2] подчеркивает, что при определении уровней капиллярного гемоглобина и гематокрита для уменьшения риска гипопили гипердиагностики анемии целесообразно проводить исследование гемограммы в динамике.

## ПРИЧИНЫ ВРОЖДЕННОЙ АНЕМИИ

Установлено, что основными причинами развития врожденной анемии являются фетальная кровопотеря, тяжелые внутриутробные инфекции (ВУИ) и отечная форма гемолитической болезни новорожденных (ГБН) (рис. 1) [1–4, 10]. При этом самой частой причиной врожденной анемии выступает фетальная кровопотеря. Учитывая это, считаем, что на вопросах, связанных с врожденной анемией, обусловленной кровопотерей у плода, целесообразно более подробно остановиться отдельно, в следующем разделе настоящей публикации.

Внутриутробные инфекции как этиологический фактор врожденной анемии встречаются значительно реже и, как правило, рассматриваются в тех случаях, когда имеет место генерализованная форма инфекции и развивается неиммунная водянка плода [11–16]. Среди всех причин неиммунной водянки плода на долю ВУИ приходится до 10–15%. При этом наиболее часто развитие тяжелой врожденной анемии с развитием неиммунной водянки плода связывают с парвовирусной инфекцией В19. Однако в последние годы доказано, что тяжелая врожденная анемия, приводящая к общему отеку плода, может развиваться не только при внутриутробной парвовирусной инфекции В19, но и при ВУИ другой этиологии — цитомегаловирусной, герпетической (1, 2, 3, 4, 6, 7-го типов), токсоплазменной, энтеровирусной и др. [13–16].

Отечная форма ГБН в результате резус-конфликта между матерью и плодом (иммунная водянка плода) в России в настоящее время встречается крайне редко. Это объясняется внедрением в отечественную акушерскую практику высокоэффективных мер, направленных на профилактику изосенсибилизации женщин антигенами системы резус, раннюю ее диагностику и четкий алгоритм ведения бере-



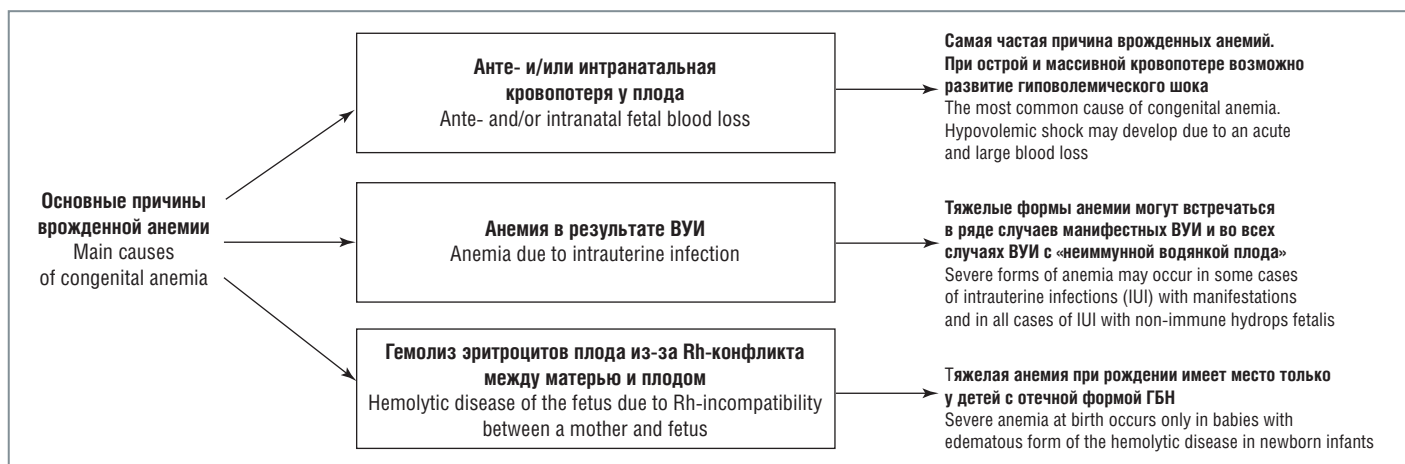


Рис. 1. Основные причины врожденной анемии [1–4]

Fig. 1. Main causes of congenital anemia [1–4]

менности при этом, позволяющий своевременно провести внутриутробную коррекцию анемии плода в случае ее развития [17]. Еще более редкими причинами развития неиммунной водянки в России являются наследственные гемоглобинопатии (гемоглобинопатия Барта — вариант большой альфа-талассемии). Однако следует помнить, что данная патология может встретиться у плодов, если у родителей предки происходили из регионов, эндемичных по малярии (территории современных Дагестана, Азербайджана и др.).

Таким образом, самой частой причиной врожденной анемии в нашей стране является кровопотеря у плода, и, следовательно, самая частая форма врожденной анемии — постгеморрагическая анемия. В связи с этим, а также учитывая, что фетальная кровопотеря может состояться как до, так и во время родов, причины, лежащие в основе развития врожденной постгеморрагической анемии в пре- и интранатальном периодах, целесообразно обсудить отдельно.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОСТГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ АНЕМИИ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ У ПЛОДА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Среди основных причин, приводящих к пренатальным (антенатальным) кровопотерям плода и развитию у него анемии, выделяют:

- ♦ трансплацентарные (фетоматеринские);
- ♦ интраплацентарные;
- ♦ ретроплацентарные;
- ♦ фето-фетальные (при многоплодной монохориальной беременности);
- ♦ ятрогенные (редкие случаи осложнений при проведении инвазивных методов обследования и лечения, таких как амниоцентез, кордоцентез).

Особый интерес при этом вызывают те случаи пренатальной постгеморрагической врожденной анемии, которые обусловлены фетоматеринской трансфузией [1–4, 10, 18]. Парадокс заключается в том, что фетоматеринская трансфузия имеет место у всех беременных, в то время как развитие тяжелой врожденной анемии при этом встречается редко — в 1 случае на 1000 родов [10]. Оказалось, что развитие постгеморрагической врожденной анемии напрямую связано с объемом фетоматеринской трансфузии. Так, если в физиологических условиях объем крови,

передаваемый плодом матери в антенатальном периоде, минимален и не превышает 0,1–0,2 мл, то существенное увеличение трансплацентарной фетоматеринской кровопотери сопровождается значительным повышением риска развития анемии. Н.П. Шабалов [2] обращает внимание на то, что трансплацентарная фетоматеринская трансфузия возрастает во время родов. При этом в случаях физиологических родов она также невелика и не превышает 3–4 мл крови. Необходимо еще раз подчеркнуть, что в обычных условиях значимая фетоматеринская трансфузия происходит редко. Так, фетоматеринская трансфузия объемом более 30 мл крови плода отмечается в 1 случае на 400 беременностей, а более 100 мл — в 1 случае на 2000 беременностей [3, 10]. Установлено, что развитие тяжелой врожденной постгеморрагической анемии ассоциировано с острой плодовой кровопотерей в объеме 80 мл, а потеря 100 мл может стать причиной внутриутробной гибели плода [18, 19]. При этом предполагается, что указанная массивная фетоматеринская трансфузия является причиной 3–5% пренатальных смертей неустановленной этиологии [20]. Следует отметить, что до настоящего времени точные патогенетические механизмы массивной фетоматеринской трансфузии остаются не до конца выясненными, хотя и предполагается, что в их основе лежит повреждение трофобласта под действием различных воспалительных и/или механических факторов.

Диагностика клинически значимой фетоматеринской трансфузии основана на определении в крови матери количественного соотношения эритроцитов плода к собственным эритроцитам матери [1–4, 21–23]. Для этого могут использоваться тест Клейхауэра — Бетке (Kleihauer Betke Test), а также методика проточной цитометрии. Тест Клейхауэра — Бетке основан на способности цитратно-фосфатного буфера «вымывать» взрослый гемоглобин (HbA) из эритроцитов и не влиять на содержание в них фетального гемоглобина (HbF). В связи с этим эритроциты матери, «потерявшие» HbA после соответствующей химической обработки во время проведения теста, визуализируются в виде бледных «клеточных теней», в то время как эритроциты плода, содержащие HbF, остаются по-прежнему ярко-красными. Установлено, что если после проведения теста количество фетальных эритроцитов составляет 0,1%, то уровень фетоматеринской трансфузии не превышает 5–10 мл. В тех же случаях, когда эритроци-

ты плода достигают 1% от общего количества эритроцитов, делают вывод о том, что фетоматеринская кровопотеря достигла 50 мл [1–4]. Следует отметить, что тест Клейхауэра — Бетке недостаточно чувствителен и обладает низким уровнем воспроизводимости, что определяет необходимость сделать выбор в пользу обнаружения фетальных эритроцитов с помощью методики проточной цитометрии, характеризующейся значимо более высокой чувствительностью и специфичностью [4, 21–23].

Для верификации анемии, развившейся в пренатальном периоде, кроме вышеуказанных лабораторных методов исследования в настоящее время с успехом используются и методы ультразвуковой диагностики, позволяющие выявить у плода наличие анемии независимо от ее этиологии [17, 24–27]. Особое место среди них занимает неинвазивное определение максимальной систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии (МСС СМА) плода с помощью ультразвуковой доплерометрии. Установлено, что величина МСС СМА, начиная с конца II и на протяжении первой половины III триместра беременности, имеет выраженную корреляцию с уровнями гематокрита и гемоглобина в крови плода, получаемой при кордоцентезе. Увеличение МСС СМА для соответствующего срока беременности с высокой чувствительностью и специфичностью свидетельствует о развитии у плода гипердинамического типа кровообращения, а повышение значений этого показателя более 1,5 МоМ характерно для выраженной анемии. Важно, что использование ультразвукового доплерометрического исследования МСС СМА плода позволило значительно снизить необходимость применения инвазивных внутриматочных диагностических вмешательств в целях получения крови плода для определения тяжести анемии [17]. И еще раз отметим, что если лабораторные методы исследования (тест Клейхауэра — Бетке и проточная цитометрия) позволяют верифицировать только один из вариантов постгеморрагической врожденной анемии, а именно — анемию в результате фетоматеринской трансфузии, то ультразвуковая доплерометрия МСС СМА плода дает возможность диагностировать врожденную анемию независимо от причин ее развития.

### Врожденные постгеморрагические анемии, развивающиеся в интранатальном периоде

Все неблагоприятные факторы, которые могут стать причиной развития интранатальной кровопотери у плода, сгруппированы в 3 отдельные рубрики и отражены на рисунке 2.

Как свидетельствуют представленные данные, причинами кровопотери плода во время родов могут быть различные повреждения и патологические изменения пуповины (разрыв, гематома и др.) и/или плаценты (предлежание, отслойка, хориоангиома и др.), а также кровоизлияния и кровотечения (внутричерепные, во внутренние органы и др.) у самого плода в условиях патологических родов и/или выраженной гипоксии [1–4, 10]. Следует отметить, что в этих условиях недоношенность является дополнительным и весьма существенным фактором риска тяжелых геморрагических нарушений.

В случае развития интранатальной постгеморрагической анемии ребенок рождается с клиническими признаками острой кровопотери, что проявляется вялостью, сонливостью, бледностью кожного покрова и видимых слизистых, тахипноэ, тахикардией, приглушенностью сердечных тонов и др. Если же интранатальная кровопотеря была массивной, то может развиваться гиповолемический шок. При этом дополнительно к перечисленным выше клиническим симптомам у новорожденного ребенка будут отмечены: угнетение сознания и более выраженная тахикардия и приглушенность сердечных тонов. Кроме этого, усиливается тахипноэ, которое сопровождается участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры (раздувание крыльев носа, втяжение податливых мест грудной клетки, напряжение мышц передней брюшной стенки). Одновременно выявляются положительный симптом «белого пятна», акроцианоз, снижение диуреза, а результаты инструментального обследования свидетельствуют о снижении артериального давления и сердечного выброса. Указанная симптоматика определяет необходимость urgentного оказания противошоковой терапии [4].

### ФОРМИРОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕЗЫ И АЛГОРИТМ ВЕРИФИКАЦИИ ЭТИОЛОГИИ ВРОЖДЕННОЙ АНЕМИИ

Для ранней диагностики врожденной анемии необходимо своевременно уточнить факторы риска развития данного патологического состояния. При этом целесообразно особое внимание обращать на наследственность беременной женщины, ее акушерский, соматический и инфекционный анамнез, а также текущий клинический статус. Выявление у матери факторов риска развития врожденной анемии у ее будущего ребенка позволяет прицельно наблюдать за состоянием беременной и плода и сво-

<p><b>Кровопотеря у плода из-за патологии или повреждения пуповины:</b> Fetal blood loss due to disorders or damages of the umbilical cord:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• разрыв нормальной пуповины (стремительные роды, атипичное расположение) / rupture of the normal umbilical cord (accelerated labor, atypical location)</li> <li>• разрыв аномальной пуповины (короткая, варикоэ, аневризма) / rupture of the umbilical cord with abnormalities (short, varicosities, aneurysm)</li> <li>• гематома пуповины / umbilical cord hematoma</li> <li>• разрыв аномальных сосудов / rupture of the abnormal vessels</li> <li>• предлежание сосудов / vasa previa</li> </ul>	<p><b>Кровопотеря у плода из-за патологии или повреждения плаценты:</b> Fetal blood loss due to placental disorder or damage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• предлежание плаценты / placental presentation</li> <li>• отслойка плаценты с фетоплацентарной трансфузией / placenta abruption with placental transfusion</li> <li>• хориоангиома плаценты / placental chorioangioma</li> <li>• многолобчатая плацента с аномальными сосудами / placenta multiloba with abnormal vessels</li> <li>• повреждение плаценты при кесаревом сечении / placenta injury caused by Cesarean section</li> </ul>	<p><b>Кровопотеря у плода из-за травматичных родов или тяжелой гипоксии (особенно у недоношенных)</b> Fetal blood loss due to traumatic childbirth or severe hypoxia (especially in preterm infants)</p> <p><b>Кровотечения:</b> субдуральные, внутричерепные, желудочковые, субарахноидальные, легочное, ЖКТ, внутрибрюшные (разрыв печени, селезенки, субкапсульные гематомы паренхиматозных органов) и др. Bleeding: subdural, intracranial, intraventricular, subarachnoid, pulmonary, GI, intraperitoneal (rupture of the liver, spleen, subcapsular hematomas of parenchymatous organs), etc.</p>
--	---	---

Рис. 2. Причины интранатальных кровопотерь, ведущих к врожденным анемиям плода [1–4, 10]

Fig. 2. Causes of the intranatal blood loss leading to congenital anemia of the fetus [1–4, 10]

евременно проводить соответствующую коррекцию, что во многом и определяет благоприятный прогноз заболевания. В связи с этим предлагаем детально рассмотреть основные факторы риска развития врожденной анемии, к которым относятся:

- ♦ инвазивное внутриматочное обследование и лечение во время беременности (амниоцентез, кордоцентез и др.);
- ♦ гематома пуповины;
- ♦ гематома плаценты;
- ♦ предлежание плаценты;
- ♦ вращение плаценты;
- ♦ анемия и геморрагические нарушения у матери до и во время беременности;
- ♦ многоплодная монохориальная беременность;
- ♦ острая инфекция или обострение хронической инфекции у матери;
- ♦ стремительные роды;
- ♦ преждевременные роды;
- ♦ оперативное родоразрешение (особенно экстренное);
- ♦ отслойка плаценты.

Представленные данные свидетельствуют о том, что врожденная анемия может развиваться не только при акушерских проблемах (патология плаценты, стремительные роды, преждевременные роды и др.), но и при соматических (анемический и геморрагический синдромы) и инфекционных заболеваниях матери.

При выявлении у беременной женщины признаков изосенсибилизации эритроцитарными антигенами системы резус в план ведения включается не только динамический иммунологический контроль самой матери, но и мониторинг ультразвуковой доплерометрии МСС СМА плода [17]. Это позволяет своевременно выявить формирующуюся врожденную анемию на ранних этапах, еще до развития отечной формы ГБН и внести соответствующие коррективы в тактику ведения беременности и родов. В тех случаях, когда при этом выявляется тяжелая анемия, плоду внутриутробно вводится эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ). Благодаря этому уменьшается риск прогрессирования анемии и, как следствие, устраняются патогенетические факторы развития гипоксии, сердечной недостаточности, гипоальбуминемии и отечного синдрома в целом.

Аналогичная тактика по раннему выявлению тяжелой врожденной анемии и ее коррекции с помощью внутриутробного введения плоду ЭМОЛТ должна применяться и в тех случаях, когда имеет место ВУИ. Такой подход позволяет купировать анемию, что предупреждает развитие неиммунной водянки и улучшает прогноз беременности в целом [28–30]. Однако для того чтобы добиться максимального терапевтического эффекта в лечении врожденной анемии, развившейся у плода на фоне текущей инфекции, необходимо своевременно диагностировать ВУИ. Для этого во всех случаях предполагаемого внутриутробного инфицирования целесообразно использовать согласованные подходы к верификации ВУИ [11] и в случае ее подтверждения в план комплексного обследования плода обязательно включить ультразвуковую доплерометрию МСС СМА, позволяющую своевременно выявить врожденную анемию.

В целом при рождении ребенка с факторами риска *anaemia congenital* и/или с клиническими проявлениями анемического синдрома необходимо в срочном порядке (*cito!*) исследовать гемограмму. Особо следует подчер-

кнуть важность определения при этом всех показателей клинического анализа крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, эритроцитарные индексы, ретикулоциты, тромбоциты и их индексы, лейкоциты с подсчетом не только «формулы», но и абсолютного количества нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов и базофилов). При этом оценка на первом этапе уровней гемоглобина/гематокрита позволяет, во-первых, получить ответ на вопрос, имеется ли у новорожденного анемия, и во-вторых, определить тактику ведения ребенка. Дальнейший анализ гемограммы должен обязательно учитывать уровень ретикулоцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) и средний объем эритроцитов (MCV) (рис. 3). Кроме этого, очень важно уже на этапе первичного обследования определить группу крови и Rh-фактор новорожденного. В тех случаях, когда имеются указания на возможный Rh-конфликт между матерью и ребенком (у матери Rh-фактор «-» (отрицательный), а у ребенка — Rh-фактор «+» (положительный)) или известно, что мать изоиммунна к антигенам Rh-системы, необходимо одновременно проводить пробу Кумбса.

В тех случаях, когда анемия сопровождается нормальным или несколько увеличенным уровнем ретикулоцитов (Ret=N или Ret>N), гипохромией (MCH<N) и микроцитозом (MCV<N) эритроцитов, вероятно, что имеет место врожденная постгеморрагическая анемия, развившаяся в антенатальном периоде и имеющая хронический характер (см. рис. 3). При этом обнаружение фетальных эритроцитов в мазке крови матери, выполненном не позднее 2 ч после рождения ребенка, подтверждает фетоматеринский характер имевшей место кровопотери. Если же выявленная врожденная анемия характеризуется как гиперрегенераторная (Ret>N), нормохромная (MCH=N), нормоцитарная (MCV=N), то следует считать, что фетальная кровопотеря была острой и имела место в период родов. В таком случае можно делать вывод об острой постгеморрагической анемии. Аналогичные значения ретикулоцитов (Ret>N) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH=N) наблюдаются и при врожденной анемии, развившейся из-за иммунного гемолиза в результате Rh-конфликта между матерью и ее ребенком. Следует при этом обязательно отметить, что в случае анемии при ГБН эритроциты новорожденного имеют больший объем (MCV>N), чем при острой постгеморрагической анемии. Таким образом, анемию при ГБН можно охарактеризовать как гиперрегенераторную (Ret>N), нормохромную (MCH=N), макроцитарную (MCV>N). При этом подтверждающим лабораторным критерием ГБН, развившейся в результате Rh-конфликта, является прямая положительная проба Кумбса (см. рис. 3).

Важно помнить о том, что нередко анемия имеет несколько причин, среди которых и внутренние кровопотери плода. Поэтому в план ургентного обследования новорожденных детей с врожденной анемией обязательно нужно включать методы ультразвукового исследования головного мозга и внутренних органов для исключения кровоизлияний и кровоизлияний (внутричерепные, внутрижелудочковые, субарахноидальные, разрыв печенки, селезенки, субкапсульные гематомы паренхиматозных органов и др.).

Особое внимание следует обратить на тех новорожденных детей, у которых имеются факторы риска врожденной анемии и/или клинические признаки анемического





16. Syridou G., Spanakis N., Konstantinidou A. et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol.* 2008;80(10):1776–1782. DOI: 10.1002/jmv.21293.
17. Резус-сенсбилизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации. РОАГ. 2020.
18. De Almeida V., Bowman J.M. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):323–328. PMID: 8127519.
19. Rubod C., Mubiayi N., Goueff F.L. et al. Macrotransfusion fetomaternelle spontanée révélée par une diminution de la perception des mouvements actifs fœtaux. (Electronic resource.) URL: <https://www.em-consulte.com/article/114813/macrotransfusion-foeto-maternelle-spontanee-revele> (access date: 17.09.2022).
20. Markham L.A., Charsha D.S., Perelmuter B. Case report of massive fetomaternal hemorrhage and a guideline for acute neonatal management. *Adv Neonatal Care.* 2006;6(4):197–205; quiz 206–7. DOI: 10.1016/j.adnc.2006.04.007.
21. Pelikan D.M., Mesker W.E., Scherjon S.A. et al. Improvement of the Kleihauer-Betke test by automated detection of fetal erythrocytes in maternal blood. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003;54(1):1–9. DOI: 10.1002/cyto.b.10017.
22. Krywko D.M., Yarrarapu S.N., Shunkwiler S.M. Kleihauer Betke Test. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
23. Chen J.C., Davis B.H., Wood B., Warzynski M.J. Multicenter clinical experience with flow cytometric method for fetomaternal hemorrhage detection. *Cytometry.* 2002;50(6):285–290. DOI: 10.1002/cyto.10154.
24. Garabedian C., Vaast P., Behal H. et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;192:27–30. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.016.
25. Babović I., Plešinc S., Radojičić Z. et al. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(6):792–796. PMID: 26753488.
26. López-Carpintero N., Rodríguez-González R., González-González A., Díez-Sánchez J. Papel del Doppler en la arteria cerebral media en la atención de pacientes con isoimmunización Rhesus. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(8):410–417 (in Spanish). PMID: 20939249.
27. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A. et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):432–436. DOI: 10.1002/uog.1010.
28. De Jong E.P., Lindenburg I.T., van Klink J.M. et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):204.e1–204.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.035.
29. Парвовирусная инфекция B19V врожденная. Клинические рекомендации. М.: РАСПИМ; 2016.
30. Гринева А.А., Васильев В.В., Каштанова Т.А., Кянксеп И.В. Антенатальная диагностика и терапия врожденной инфекции, вызванной парвовирусом B19 (клинический случай). *Журнал инфектологии.* 2020;12(4):109–113. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113.
9. Girelli G., Antoncechi S., Casadei A.M. et al. Recommendations for transfusion therapy in neonatology. *Blood Transfus.* 2015;13(3):484–497.
10. Rummyantsev A.G., Rummyantsev S.A. Posthemorrhagic anemia. In: *Neonatology: National Guide.* Volodin N.N., ed. M.: GEOTAR-Media; 2009:352–356 (in Russ.).
11. Degtyarev D.N., Zaplatnikov A.L. Intrauterine infections. In: *Neonatology. National leadership.* Volodin N.N., ed. M.: GEOTAR-Media; 2013:725–729 (in Russ.).
12. Kurtser M.A., Gnetetskaya V.A., Mal'mberg O.L. Obstetrics and gynecology. 2009;2:37–40 (in Russ.).
13. Bellini C., Donarini G., Paladini D. et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(5):1082–1088. DOI: 10.1002/ajmg.a.36988.
14. Laterre M., Bernard P., Vikkula M., Sznajder Y. Improved diagnosis in non-immune hydrops fetalis using a standardized algorithm. *Prenat. Diagn.* 2018;38(5):337–343. DOI: 10.1002/pd.5243.
15. Kadyrberdiyeva F.Z., Shmakov R.G., Bokeriya Ye.L. Non-immune dropsy of the fetus: modern principles of diagnosis and treatment. *Obstetrics and gynecology.* 2019;10:28–34 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.10.28-34.
16. Syridou G., Spanakis N., Konstantinidou A. et al. Detection of cytomegalovirus, parvovirus B19 and herpes simplex viruses in cases of intrauterine fetal death: association with pathological findings. *J Med Virol.* 2008;80(10):1776–1782. DOI: 10.1002/jmv.21293.
17. Rh sensitization. Hemolytic disease of the fetus. Clinical guidelines. ROAG. 2020 (in Russ.).
18. De Almeida V., Bowman J.M. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):323–328. PMID: 8127519.
19. Rubod C., Mubiayi N., Goueff F.L. et al. Macrotransfusion fetomaternelle spontanée révélée par une diminution de la perception des mouvements actifs fœtaux. (Electronic resource.) URL: <https://www.em-consulte.com/article/114813/macrotransfusion-foeto-maternelle-spontanee-revele> (access date: 17.09.2022).
20. Markham L.A., Charsha D.S., Perelmuter B. Case report of massive fetomaternal hemorrhage and a guideline for acute neonatal management. *Adv Neonatal Care.* 2006;6(4):197–205; quiz 206–7. DOI: 10.1016/j.adnc.2006.04.007.
21. Pelikan D.M., Mesker W.E., Scherjon S.A. et al. Improvement of the Kleihauer-Betke test by automated detection of fetal erythrocytes in maternal blood. *Cytometry B Clin Cytom.* 2003;54(1):1–9. DOI: 10.1002/cyto.b.10017.
22. Krywko D.M., Yarrarapu S.N., Shunkwiler S.M. Kleihauer Betke Test. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
23. Chen J.C., Davis B.H., Wood B., Warzynski M.J. Multicenter clinical experience with flow cytometric method for fetomaternal hemorrhage detection. *Cytometry.* 2002;50(6):285–290. DOI: 10.1002/cyto.10154.
24. Garabedian C., Vaast P., Behal H. et al. Management of severe fetal anemia by Doppler measurement of middle cerebral artery: are there other benefits than reducing invasive procedures? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;192:27–30. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.016.
25. Babović I., Plešinc S., Radojičić Z. et al. Middle cerebral artery Doppler in prediction degree of fetal anemia and the best timing for the second intrauterine intravascular transfusion in red cell alloimmune disease. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(6):792–796. PMID: 26753488.
26. López-Carpintero N., Rodríguez-González R., González-González A., Díez-Sánchez J. Papel del Doppler en la arteria cerebral media en la atención de pacientes con isoimmunización Rhesus. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78(8):410–417 (in Spanish). PMID: 20939249.
27. Scheier M., Hernandez-Andrade E., Carmo A. et al. Prediction of fetal anemia in rhesus disease by measurement of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(5):432–436. DOI: 10.1002/uog.1010.
28. De Jong E.P., Lindenburg I.T., van Klink J.M. et al. Intrauterine transfusion for parvovirus B19 infection: long-term neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):204.e1–204.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.12.035.
29. Parvovirus B19V infection is congenital. Clinical guidelines. M.: RASPM; 2016 (in Russ.).
30. Grineva A.A., Vasilev V.V., Kashtanova T.A., Kyanksep I.V. Antenatal diagnostic and treatment of congenital infection caused by parvovirus B19 (clinical case). *Journal Infectology.* 2020;12(4):109–113 (in Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-109-113.

## References

1. Walter A.W. Perinatal anemia. Kenilworth, NJ: Merck, Sharpe & Dohme; 2017.
2. Shabalov N.P. Anemia. In: *Neonatology.* Shabalov N.P., ed. Volume 2. SPb.: MEDpres-inform; 2004:171–186 (in Russ.).
3. Anemia of the newborn: diagnosis, prevention, treatment. Clinical guidelines. M.: RASPM; 2015 (in Russ.).
4. Congenital anemia due to blood loss in the fetus. Clinical guidelines. Rossiyskoye obshchestvo neonatologov. 2021 (in Russ.).
5. Vorob'yev A.A. Anemia. Definition. Concepts. In: *Guide to hematology in 3 volumes.* T. 3. Vorobiev A.A., ed. M.: N'yuDiamed; 2002:148 (in Russ.).
6. Anemia in children: diagnosis, differential diagnosis, treatment. Rummyantsev A.G., Tokarev Yu.N., ed. 2<sup>nd</sup> ed, rev. and add. M.: MAKS Press; 2004 (in Russ.).
7. Zaplatnikov A.L., Kuznetsova O.A., Vorobyeva A.S. et al. Verification algorithm of the anemia nature based on a correct interpretation of the clinical blood test parameters. *RMJ.* 2017;12:908–912 (in Russ.).
8. Dallman P.R. Anemia of prematurity. *Annu Rev Med.* 1981;32:143–60. DOI: 10.1146/annurev.me.32.020181.001043.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

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

**Подзолкова Наталия Михайловна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0001-9183-7030.

**Пониманская Мария Александровна** — к.м.н., главный специалист по акушерству и гинекологии Центрального административного округа г. Москвы, заведующая обособленным подразделением Родильный дом № 2 ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105264, Россия, г. Москва, ул. Верхняя Первомайская, д. 57; ORCID iD 0000-0001-9447-110X.

**Денисова Юлия Вадимовна** — ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1753-0537.

**Дмитриев Андрей Владимирович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

**Дементьев Александр Анатольевич** — к.м.н., доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7640-1172.

**Чабаидзе Жужуна Лазаревна** — к.м.н., доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.

**Смирнов Дмитрий Николаевич** — к.м.н., ассистент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1 стр. 1; ORCID iD 0000-0002-7840-2881.

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

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 20.09.2022.**

**Поступила после рецензирования 13.10.2022.**

**Принята в печать 08.11.2022.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

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

**Nataliya M. Podzolkova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9183-7030.

**Maria A. Ponimanskaya** — C. Sc. (Med.), Chief Specialist in Obstetrics and Gynecology of the Central Administrative County of Moscow City, Head of the Autonomous Subdivision — Maternity Hospital No. 2, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 57 Verkhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, 105264, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9447-110X.

**Yuliya V. Denisova** — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1753-0537.

**Andrey V. Dmitriev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the department of Childhood Diseases with the course of hospital therapy, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

**Aleksandr A. Dement'ev** — C. Sc. (Med.), associate professor of the V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7640-1172.

**Zhuzhuna L. Chabaidze** — C. Sc. (Med.), associate professor of the V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.

**Dmitry N. Smirnov** — C. Sc. (Med.), assistant of the V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7840-2881.

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

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

**There is no conflict of interests.**

**Received 20.09.2022.**

**Revised 13.10.2022.**

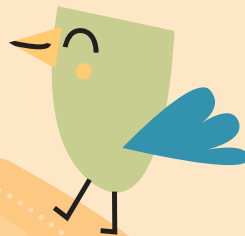
**Accepted 08.11.2022.**



# ИНФОРМАЦИОННО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ StatusPraesens

под эгидой Общероссийской информационно-образовательной инициативы «Педиатрия и неонатология: развитие клинических практик»

## 2023



**7–8 апреля  
г. Москва**

XI Общероссийская конференция  
**«FLORES VITAE.  
ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ»**  
Гостиница «Рэдиссон Славянская»

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

**16–18 февраля  
г. Санкт-Петербург**

II Научно-практическая конференция  
**«ПЕДИАТРИЯ ХХІ ВЕКА:  
НОВЫЕ ПАРАДИГМЫ  
В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ»**  
Отель «Санкт-Петербург»

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		

**10–11 ноября  
г. Москва**

XIII Общероссийская конференция  
**«FLORES VITAE.  
ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ»**  
Гостиничный комплекс «Измайлово»,  
корпус «Гамма-Дельта»

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

**8–11 сентября  
г. Сочи**

XII Общероссийская конференция  
**«FLORES VITAE. КОНТРАВЕРСИИ  
В НЕОНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ  
И ПЕДИАТРИИ»**  
Гранд-отель «Жемчужина»

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

**Журнал «StatusPraesens.  
Педиатрия и неонатология»**

Разбор клинических случаев и острых проблем, рекомендации по действиям в конкретных ситуациях.  
**ОБЪЕДИНЯЯ УСИЛИЯ – РАСШИРЯЕМ ВОЗМОЖНОСТИ**

**Научно-практические школы**  
**«НЕОНАТОЛОГИЯ: ИННОВАЦИИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ»**  
**«ПЕДИАТРИЯ: ОТ СИНДРОМА К ДИАГНОЗУ И ЛЕЧЕНИЮ»**  
10–12 школ в течение года

**Онлайн-планетарий  
для неонатологов  
и педиатров**

adASTRA



Внимание!  
Возможны изменения.  
Следите за новостями на сайте [praesens.ru](http://praesens.ru)

☎ 8 (800) 600 3975; +7 (495) 109 2627



StatusPraesens  
*profimedia*

SP spnavigator

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372

## Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения

Л.А. Балыкова, М.В. Ширманкина, Д.О. Владимиров, Е.И. Науменко,  
Е.С. Самошкина, Р.А. Чернышова

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия

### РЕЗЮМЕ

Постковидный синдром является актуальной проблемой современной медицины, требующей внимания врачей различных специальностей, учитывая разнообразие клинические проявления и необходимость проведения комплексной реабилитации пациентов, в том числе детей и подростков. В обзоре рассмотрены клинические проявления данного состояния. В настоящее время принят симптоматический подход к лечению постковидного синдрома, проводится коррекция образа жизни (адекватный отдых, соблюдение гигиены сна). Реабилитационные мероприятия при постковидном синдроме могут включать лечебную физкультуру, различные методы психологической реабилитации. С учетом того, что в патогенезе постковидного синдрома важную роль играют митохондриальная дисфункция, энергодефицит, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, иммунная дисрегуляция, перспективным является применение L-карнитина, который играет важную роль в энергетическом обмене. L-карнитин способен оказывать кардиопротективное, анаболическое и нейропротективное действие. Авторами представлено собственное клиническое наблюдение постковидного синдрома у ребенка 4 лет, перенесшего мультисистемный воспалительный синдром. На фоне проводимого комплексного лечения, включавшего прием L-карнитина, отмечалась значительная положительная динамика самочувствия: жалобы отсутствовали, уменьшилась выраженность мышечной слабости, астенизации, улучшилось настроение. Представленное клиническое наблюдение проиллюстрировало эффективность использования L-карнитина в комплексной терапии постковидного синдрома у детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** COVID-19, постковидный синдром, мультисистемный воспалительный синдром, L-карнитин, дети, реабилитация, астенизация, тревожное расстройство.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Балыкова Л.А., Ширманкина М.В., Владимиров Д.О. и др. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):366–372. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372.

## Post-COVID syndrome in children and adolescents: a literature review and clinical case

L.A. Balykova, M.V. Shirmankina, D.O. Vladimirov, E.I. Naumenko,  
E.S. Samoshkina, R.A. Chernyshova

N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russian Federation

### ABSTRACT

Post-COVID-19 syndrome is an important challenge for modern medicine, requiring the involvement of different health professionals. This multidisciplinary approach is underpinned by the variety of clinical manifestations and the need for comprehensive rehabilitation of patients, including children and adolescents. The review highlights clinical manifestations of post-COVID-19 syndrome. Currently, a symptom management approach has been established for improving post-COVID-19 conditions. Also, appropriate lifestyle changes, such as adequate rest and sleep hygiene, may be useful. Rehabilitation interventions for post-COVID-19 syndrome may include physiotherapy exercises and various psychotherapy techniques. Since mitochondrial dysfunction, energy supply deficit, oxidative stress, endothelial dysfunction, and immune dysregulation profoundly impact the pathogenesis of post-COVID-19 syndrome, the use of L-carnitine which plays a crucial role in energy production, is considered as a promising method in the management of such patients. L-carnitine may have cardioprotective, anabolic and neuroprotective effects. The authors present a case report of post-COVID-19 condition in their own patient, a 4-year-old boy who survived multisystem inflammatory syndrome. As a result of combination therapy, including L-carnitine, the patient's sense of well-being significantly improved: he had no complaints, the muscle weakness and asthenization became less pronounced, and his spirits rose. The described clinical case illustrated the effectiveness of using L-carnitine in the combined therapy of post-COVID-19 syndrome in children.

**KEYWORDS:** COVID-19, post-COVID syndrome, multisystem inflammatory syndrome, L-carnitine, children, rehabilitation, asthenization, anxiety disorder.

**FOR CITATION:** Balykova L.A., Shirmankina M.V., Vladimirov D.O. et al. Post-COVID syndrome in children and adolescents: a literature review and clinical case. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):366–372 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372.

## ВВЕДЕНИЕ

В начале пандемии COVID-19 в связи с небольшим количеством подтвержденных случаев заболевания среди детей считалось, что дети и подростки менее восприимчивы к заражению SARS-CoV-2, чем взрослые. Однако со временем стало ясно, что низкая доля подтвержденных случаев связана с преобладанием бессимптомных и легких форм COVID-19 и, соответственно, с низким уровнем тестирования детей [1, 2]. Особую обеспокоенность вызвали данные о развитии у детей, перенесших COVID-19, мультисистемного воспалительного синдрома (МСВС), характеризующегося тяжелым полиорганным поражением [3]. В начале пандемии большее внимание уделяли острому периоду COVID-19, но на данный момент вектор интереса сместился в сторону последствий перенесенной коронавирусной инфекции — long COVID-19 и постковидного синдрома [4].

## ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

За все время пандемии были предложены несколько определений постковидного синдрома. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала консенсус, в котором было принято следующее определение [5]: **состояние после COVID-19 (post-COVID-19 condition, PCC)** возникает у лиц с вероятным или подтвержденным COVID-19 в анамнезе обычно через 3 мес. от начала COVID-19, проявляется симптомами, которые развиваются во время или после COVID-19, продолжаются в течение 2 и более месяцев (т. е. 3 мес. с начала заболевания), не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.

По классификации Национального института здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) выделяют [6]:

- 1) **острый COVID-19** (симптомы COVID-19, проявляющиеся до 4 нед. от начала заболевания);
- 2) **продолжающийся симптоматический COVID-19** (ongoing symptomatic COVID-19, от 4 до 12 нед.);
- 3) **постковидный синдром** (свыше 12 нед.).

Термин «длительный COVID» (long COVID) включает в себя симптомы, которые продолжаются или развиваются после острого периода COVID-19, по классификации NICE к long COVID относятся как продолжающийся симптоматический COVID-19, так и постковидный синдром [6].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

По данным исследований, различные проявления постковидного синдрома отмечаются у 35–90,5% взрослых пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, при этом замечено, что постковидный синдром чаще возникает у госпитализированных пациентов [7, 8]. В национальном когортном исследовании CLoCk представлены результаты анализа базы данных Public Health England и установлено, что среди подростков в возрасте 11–17 лет через 3 мес. после положительного результата ПЦР на SARS-CoV-2 различные симптомы (усталость — 39,0%, головная боль — 23,2%, одышка — 23,4% и др.) отмечались у 2038 (66%) детей по сравнению с 1993 (53%) детьми из контрольной группы, у которых был отрицательный результат ПЦР-теста [9].

Распространенность long COVID-19 варьирует в зависимости от штамма SARS-CoV-2, что было продемон-

стрировано в исследовании M. Antonelli et al. [10], в котором long COVID-19 регистрировался почти в 2 раза чаще у пациентов с COVID-19, вызванным дельта-штаммом, чем у детей со штаммом омикрон. К факторам риска развития long COVID-19/PCC относят пожилой возраст, женский пол, наличие сопутствующей патологии, в частности аллергических заболеваний, ожирения, нарушения липидного обмена, хронической обструктивной болезни легких, артериальной гипертензии [11]. A. Faucal et al. [12] отметили, что фактором риска персистенции симптомов после COVID-19 также является вирусная нагрузка. У детей и подростков к факторам риска относятся возраст (чаще постковидный синдром развивается у детей более старшего возраста), наличие аллергических реакций в анамнезе, тяжелое течение COVID-19, избыточный вес / ожирение, неврологические заболевания и респираторная патология [13].

Своеобразным проявлением продолжающегося COVID-19 является МСВС, характеризующийся тяжелым течением и длительным сохранением симптомов. В систематическом обзоре и метаанализе M.O. Santos et al. [14] было установлено, что чаще всего у детей с МСВС регистрировались лихорадка (100%) и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (68–82%); кардиальные симптомы (66%) отмечались чаще, чем респираторные (39%) и неврологические (28%). Нередким явлением были шок, гипотензия.

Наиболее часто у пациентов, перенесших COVID-19, отмечаются симптомы астеновегетативного характера. Но помимо астении постковидный синдром проявляется также психологическими и когнитивными расстройствами [7–11, 15–19]. J. Seeßle et al. [15] представили результаты 12-месячного наблюдения 96 пациентов, перенесших COVID-19, 32,3% из которых получали стационарное лечение в остром периоде болезни. Через 5 мес. после COVID-19 снижение толерантности к физической нагрузке отмечалось у 53,1% пациентов, утомляемость — у 41,7%, нарушение сна — у 32,3%, снижение концентрации внимания — у 31,3%, одышка — у 27,1%, при этом нейрокогнитивные нарушения чаще регистрировались у женщин. К 12 мес. наблюдения полное купирование симптомов отмечалось только у 22,9% пациентов, в свою очередь, жалобы на усталость и одышку у пациентов с постковидным синдромом со временем сохранялись и даже стали регистрироваться несколько чаще (через 5 и 12 мес. после COVID-19 усталость отмечали 41,7 и 53,1%, одышку — 27,1 и 37,5% пациентов соответственно). Q. Nan et al. [16] проанализировали проявления постковидного синдрома, сохраняющиеся не менее 1 года, у 8591 пациента. Чаще всего встречались утомляемость/слабость (28%), одышка (18%), артралгия (26%), депрессия (23%), тревога (22%), нарушение памяти (19%), снижение концентрации внимания (18%) и бессонница (12%).

У реконвалесцентов COVID-19 (в последующие после заболевания 14–90 дней) наблюдали увеличение частоты развития различных психических расстройств (18,1%, в том числе у 5,8% исследуемых диагноз был установлен впервые), и случалось это чаще, чем после других заболеваний (грипп, другие респираторные инфекции, инфекционные заболевания кожи и др.) [17]. В исследовании O.H. Del Brutto et al. [18] с участием 93 пациентов (средний возраст 62,6±11 года), из которых 52 (56%) перенесли COVID-19 легкого течения, вероятность снижения



когнитивных функций была в 18,1 раза выше у серопозитивных лиц по сравнению с серонегативными лицами. В крупном ретроспективном исследовании ( $n=236\ 379$ ) частота развития неврологических заболеваний и психических расстройств в течение последующих 6 мес. после перенесенного COVID-19 среди госпитализированных в остром периоде пациентов составила 33,62% (у 12,84% данный диагноз был установлен впервые), среди пациентов, которые получали лечение в отделении реанимации, — 46,42% (впервые — у 25,79%) [19].

У детей и подростков наиболее распространенными симптомами long COVID-19 были головная боль (3–80%), утомляемость (3–87%), нарушение сна (2–63%), снижение концентрации внимания (2–81%), боли в животе (1–76%), а также различные нарушения эмоциональной сферы [20].

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается как в остром периоде COVID-19, так и в рамках постковидного синдрома [21–23]. Риск и 12-месячное бремя сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов (даже негоспитализированных) после перенесенного COVID-19 являются значительными [23]. Так, пациенты, перенесшие COVID-19, имели более высокий по сравнению с контрольной группой риск различных сердечно-сосудистых осложнений, включая нарушения ритма, миокардит, ишемическую болезнь сердца, тромбоемболические нарушения, цереброваскулярные заболевания [22, 23]. В проспективном исследовании 100 пациентам в среднем через 71 день после постановки диагноза COVID-19 провели МРТ сердца и выявили изменения в 78% случаев. Высокочувствительный тропонин Т был повышен у 71% пациентов, в том числе у 5% — значительно [21]. В другом исследовании через 10,4 нед. после COVID-19 боль в груди, одышка или сердцебиение отмечались у 58 (42%) пациентов, изменения на ЭКГ — у 69 (50%), повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) — у 11 (8%), тропонина — у 1% и изменения на МРТ — у 104 (75%): перикардит зарегистрирован у 4 (3%) исследуемых, миоперикардит — у 15 (11%) и миокардит — у 36 (2%) [22]. Через 3 мес. после госпитализации по поводу COVID-19 нарушения сердечного ритма были выявлены у 27% пациентов (чаще всего — желудочковая полиморфная экстрасистолия) [24]. По данным ЭхоКГ снижение диастолической функции отмечалось в 2 раза чаще у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, через 3 мес. после выписки, чем в контрольной группе: 60 (30%) против 29 (15%) соответственно [24].

## Подходы к лечению постковидного синдрома

В настоящее время принят симптоматический подход к лечению long COVID, включающего постковидный синдром [25]. Важным моментом является изменение образа жизни — адекватный отдых, соблюдение гигиены сна [25]. Реабилитационные мероприятия могут включать лечебную физкультуру и различные методы психологической реабилитации [26]. Затруднения вызывает на данный момент разработка методов медикаментозной коррекции постковидного синдрома. В качестве медикаментозной терапии может быть рассмотрено применение препаратов L-карнитина.

## Возможности применения L-карнитина

L-карнитин играет важную роль в энергетическом обмене, доставляя длинноцепочечные жирные кислоты в митохондриальный матрикс для дальнейшего бета-окисления и образования аденозинтрифосфата. Дефицит карнитина может привести к мышечной слабости и усталости [27, 28]. В недавних исследованиях была продемонстрирована роль L-карнитина в терапии COVID-19 [29, 30]. Так, в пилотном исследовании S. Talebi et al. [29]. пациенты с COVID-19 легкой или средней степени тяжести, получавшие стандартную терапию и L-карнитин ( $n=32$ ), имели достоверно более высокие показатели  $SpO_2$  по сравнению с контрольной группой ( $n=43$ ), которые получали только стандартную терапию. Кроме того, средние показатели СОЭ, СРБ, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы были значительно ниже в исследуемой группе. Не наблюдалось достоверных различий клинических симптомов, однако отмечался более высокий процент летальности от осложнений COVID-19 в контрольной группе (14% пациентов в контрольной группе, 0% — в исследуемой группе). Эффективность L-карнитина в отношении COVID-19 связана с его способностью снижать выработку свободных радикалов, ингибировать экспрессию NF- $\kappa$ B и активность ферментов NOX1 и NOX2, оказывая антиоксидантное действие; L-карнитин обладает также иммуномодулирующим, кардиопротективным эффектами (уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов, подавляет активность провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-1)), а также способен ингибировать апоптоз (ингибирование активации каспазы 9).

По данным отечественных и зарубежных исследований, L-карнитин способен нивелировать проявления астенического синдрома при различных заболеваниях (онкологических (на фоне химиотерапии), неврологических) [31–33]. В исследовании Н.А. Геппе и соавт. [34] дети, перенесшие в течение последних 1–2 мес. ОРЗ и имевшие различные проявления астении, получали L-карнитин в течение 1 мес., что привело к сокращению сроков реабилитации, улучшению клинического статуса, повышению устойчивости к физическим нагрузкам. Кроме того, L-карнитин нередко используется в спортивной практике в связи с его способностью повышать физическую выносливость, а также корректировать различные нарушения, вызванные интенсивными нагрузками, в частности, за счет кардиопротективного действия. L-карнитин способен уменьшить выраженность электрофизиологической гетерогенности и ремоделирования миокарда, а также выраженность вегетативной дисфункции [35–38]. L-карнитин и его производные оказывают положительное влияние не только на физическую работоспособность, но и на когнитивные функции [33, 39, 40]. В исследовании С.О. Ключникова и соавт. [41] была продемонстрирована способность L-карнитина улучшать психоэмоциональный статус детей. При использовании L-карнитина отмечалось уменьшение ситуативной тревожности по шкале тревожности Спилберга — Ханина.

В исследовании D. Scaturro et al. [42] было установлено, что сочетание физических упражнений и приема ацетил-L-карнитина приводит к повышению качества жизни и уменьшает клиническую симптоматику постковидного синдрома. Имеются единичные описания эффективности применения L-карнитина в коррекции астенических

проявлений постковидного синдрома у детей [43], однако данных о целесообразности использования L-карнитина в комплексной терапии постковидного синдрома у детей на момент написания статьи в релевантных литературных источниках мы не обнаружили.

Значительная часть пациентов, перенесших COVID-19, особенно тяжелого течения, отмечают снижение качества жизни [44, 45], хотя для детей и подростков клинические проявления, критерии диагностики и подходы к лечению постковидного синдрома интенсивно изучаются. Учитывая, что в патогенезе постковидного синдрома, в частности в развитии астении, большую роль играют митохондриальная дисфункция, энергодефицит, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, иммунная дисрегуляция (повышение уровня цитокинов), одним из препаратов выбора в данном случае может являться L-карнитин [46–48]. Представляем собственное клиническое наблюдение пациентки с постковидным синдромом.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Е., 4 года, заболела остро с повышением температуры тела до 38,9 °С, тошнотой, двукратной рвотой, болями в животе. Месяц назад вся семья перенесла COVID-19. На 3-и сутки заболевания осмотрена детским хирургом, рекомендована госпитализация, от которой родители отказались. На следующий день снова обратились к хирургу в связи с сохраняющимся болевым синдромом. При пальпации живот напряжен во всех отделах, больше в правой подвздошной области. Симптомы раздражения брюшины положительные. Оценка по шкале Альваро — 6 баллов (острый аппендицит вероятен). Ребенок госпитализирован по экстренным показаниям.

По результатам лабораторно-инструментальных методов исследования выявлено: в клиническом анализе крови — тромбоцитопения ( $102 \times 10^9/\text{л}$ ), ускорение СОЭ (42 мм/ч); в биохимическом анализе крови — признаки цитолиза, холестаза (АЛТ 138,10 ЕД/л, АСТ 191,40 ЕД/л, общий билирубин 58,15 мкмоль/л, прямой билирубин 48,74 мкмоль/л, щелочная фосфатаза 867,87 ЕД/л), повышение уровня мочевины (12,31 ммоль/л) и креатинина (74,20 мкмоль/л). УЗИ органов брюшной полости: признаки выраженных реактивных изменений в печени и поджелудочной железе, дисхолии, мезаденита, аппендицита (?). Проведена диагностическая лапароскопия, острый аппендицит исключен. Определялась группа увеличенных мезентериальных лимфоузлов до 1,5–2,0 см.

Через 6 ч после лапароскопии появились жалобы на высыпания, слабость, головную боль. Осмотрена педиатром. Объективно: состояние средней степени тяжести, температура тела 37,2 °С. Кожные покровы бледные, гиперемия ушных раковин, пятнистая сыпь на задней поверхности шеи и за ушами, единичные элементы сыпи в области лба и ладоней. Отмечается гиперемия и умеренная отечность верхних век, гиперемия и сухость губ и слизистой оболочки полости рта, плотный отек кистей рук. Частота дыхания 20 в минуту, дыхание проводится по всем легочным полям, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, склонность к тахикардии. ЧСС 121 в 1 мин. АД 85/60 мм рт. ст. Живот обычной формы, мягкий, при пальпации болезненный в области оперативного вмешательства. Печень +1 см из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Диурез не нарушен.

Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования на 5-е сутки заболевания: в клиническом анализе крови — анемия легкой степени тяжести (Hb 105 г/л), лейкоцитоз ( $17,9 \times 10^9/\text{л}$ ), относительная лимфопения (8%), тромбоцитопения ( $51 \times 10^9/\text{л}$ ), ускорение СОЭ (23 мм/ч); в биохимическом анализе крови — гипопропротеинемия (общий белок 45,7 г/л), сохранение признаков цитолиза и холестаза (АЛТ 83,5 ЕД/л, АСТ 90 ЕД/л, общий билирубин 47,33 мкмоль/л, прямой билирубин 33,84 мкмоль/л), повышение уровня мочевины (9,17 ммоль/л), СРБ (142,1 мг/л), повышение уровня NT-pro-BNP (до 30 000 пг/мл) и тропонина I (до 0,500 нг/мл). Коагулограмма: снижение протромбинового индекса (71%), удлинение протромбинового времени (19,30 с), удлинение АЧТВ (44,9 с), повышение уровня D-димера (2500 нг/мл). ПЦР (PHK SARS-CoV-2) — отрицательная, ИФА (IgG к SARS-CoV-2) 348,31 BAU/мл.

ЭКГ: синусовый ритм, выраженная тахикардия (ЧСС 142–150 в 1 мин), нормальное положение электрической оси сердца (ЭОС), обменные нарушения в миокарде левого желудочка по нижебоковой стенке. ЭхоКГ: незначительный перикардиальный выпот (~15 мл), незначительное увеличение размеров левых отделов сердца. УЗИ плевральных полостей: небольшое количество (до 12 мл) жидкости в обеих плевральных полостях. КТ органов грудной клетки: незначительный двусторонний плевральный выпот, изменений легочной ткани нет.

По результатам клинического обследования в соответствии с критериями ВОЗ установлен клинический диагноз: «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией». Получала (согласно клиническим рекомендациям) лечение внутривенным человеческим иммуноглобулином, антибактериальную, глюкокортикостероидную, антикоагулянтную, инфузионную и симптоматическую терапию.

На фоне проводимого лечения к 10-му дню терапии отмечалась значительная положительная динамика: нормализация температуры тела, уровня АД, уменьшение выраженности тахикардии, снижение уровня воспалительных маркеров в крови, нормализация показателей коагулограммы, общего анализа крови, уровня альбумина и тропонина, однако сохранялось значительное снижение толерантности к физической нагрузке (девочка с трудом присаживалась на горшок, передвигалась только по палате, одевалась с помощью взрослых), сниженное настроение (не радовалась любимым игрушкам, капризничала, часто плакала, быстро истощалась при игре).

По данным ЭхоКГ сохранялась дилатация левых отделов сердца (КДР z-score 0,9, ЛП z-score 1,1). По данным ЭКГ отмечалась умеренная синусовая тахикардия с ЧСС 107–115 ударов в минуту, нормальное положение ЭОС, повышение электрической активности левого желудочка. Выписана на 26-й день под наблюдение участкового врача-педиатра.

На амбулаторном этапе у девочки сохранялись жалобы на повышенную утомляемость, выраженную мышечную слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, отмечались эмоциональная лабильность, неустойчивость настроения, когнитивные нарушения в виде ухудшения запоминания и нарушения внимания. По данным ЭКГ (через 1 мес. после выписки из стационара): синусовый ритм с ЧСС 93–100 в 1 мин, нормальное положение ЭОС, менее выраженные ЭКГ-признаки повышенной электрической активности левого желудочка. ЭхоКГ: легкая дилатация левых отделов сердца (КДР z-score 0,6,

ЛП z-score 0,7). Консультирована психотерапевтом. При проведении теста тревожности (Р. Тэмпл, М. Дорки, В. Амен) определялся средний уровень тревожности; по результатам корректурной пробы: продуктивность внимания низкая, устойчивость внимания низкая.

С учетом данных анамнеза диагностирован постковидный синдром. Рекомендованы занятия с психологом, массаж, физиотерапия (электросон, бальнеолечение), фитотерапия. С целью уменьшения выраженности астенического синдрома подключен L-карнитин (Элькар®) 50 мг/кг/сут в течение 6 нед.

При динамическом обследовании через 3 мес. после выписки из стационара на фоне проводимого медикаментозного и немедикаментозного лечения отмечалась значительная положительная динамика самочувствия: жалобы отсутствовали, уменьшилась выраженность мышечной слабости, астенизации, улучшилось настроение. Физикальный статус без патологических изменений. По данным лабораторно-инструментальных методов исследования все показатели в пределах нормы. В ходе психологического тестирования документирован низкий уровень тревожности по результатам теста тревожности (Р. Тэмпл, М. Дорки, В. Амен); нормализовалась продуктивность и устойчивость внимания (по результатам корректурной пробы).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время постковидный синдром является одной из актуальных проблем педиатрии. Постковидный синдром затрагивает многие органы и системы, поэтому его клинические проявления разнообразны. Представленное нами клиническое наблюдение проиллюстрировало эффективность использования L-карнитина в комплексной терапии постковидного синдрома у детей и подростков. Так, в основе положительного эффекта применения L-карнитина может лежать его способность оказывать комплексное действие: кардиопротективное (что подтверждается данными инструментальных методов исследования), анаболическое и нейропротективное — проявляющееся значительным уменьшением выраженности астенизации и тревожных расстройств.

## Литература / References

- Nikolopoulou G.B., Maltezou H.C. COVID-19 in Children: Where do we Stand? Arch Med Res. 2022;53(1):1–8. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.07.002.
- Bi Q., Wu Y., Mei S. et al. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2020;20(8):911–919. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30287-5.
- Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Lancet. 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1.
- Walitt B., Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. Pain Rep. 2021;6:e887. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000887.
- Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022;22(4):e102–e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP), eds. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742> (access date: 16.09.2022).

- Abdel-Gawad M., Zaghoul M.S., Abd-Elsalam S. et al. Post-COVID-19 Syndrome Clinical Manifestations: A Systematic Review. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2022;21(2):115–120. DOI: 10.2174/1871523021666220328115818.
- Chen C., Hauptert S.R., Zimmermann L. et al. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Infect Dis. 2022;226(9):1593–1607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136.
- Stephenson T., Pinto Pereira S.M., Shafran R. et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(4):230–239. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00022-0.
- Antonelli M., Pujol J.C., Spector T.D. et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. Lancet. 2022;399(10343):2263–2264. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2.
- Asadi-Pooya A.A., Nemati H., Shahisavandi M. et al. Long COVID in children and adolescents. World J Pediatr. 2021;17(5):495–499. DOI: 10.1007/s12519-021-00457-6.
- Faycal A., Ndoadoumgue A.L., Sellem B. et al. Prevalence and factors associated with symptom persistence: A prospective study of 429 mild COVID-19 outpatients. Infect Dis Now. 2022;52(2):75–81. DOI: 10.1016/j.idnow.2021.11.003.
- Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). BMC Med. 2022;20(1):244. DOI: 10.1186/s12916-022-02448-4.
- Santos M.O., Gonçalves L.C., Silva P.A.N. et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C): a systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, treatment, and outcomes. J Pediatr (Rio J). 2022;98(4):338–349. DOI: 10.1016/j.jpmed.2021.08.006.
- Seeßle J., Waterboer T., Hippchen T. et al. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2022;74(7):1191–1198. DOI: 10.1093/cid/ciab611.
- Han Q., Zheng B., Daines L., Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. Pathogens. 2022;11(2):269. DOI: 10.3390/pathogens11020269.
- Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry. 2021;8(2):130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
- Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M. et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. Eur J Neurol. 2021;28(10):3245–3253. DOI: 10.1111/ene.14775.
- Taquet M., Geddes J.R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry. 2021;8(5):416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
- Bogariu A.M., Dumitrascu D.L. Digestive involvement in the Long-COVID syndrome. Med Pharm Rep. 2022;95(1):5–10. DOI: 10.15386/mpr-2340.
- Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5(11):1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
- Eiros R., Barreiro-Pérez M., Martín-García A. et al. Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in healthcare workers. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2022;75(9):734–746. DOI: 10.1016/j.rec.2021.11.001.
- Wang W., Wang C.Y., Wang S.I., Wei J.C. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. EClinicalMedicine. 2022;53:101619. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
- Ingul C.B., Grimsø J., Mecinaj A. et al. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19. J Am Heart Assoc. 2022;11(3):e023473. DOI: 10.1161/JAHA.121.023473.
- Koc H.C., Xiao J., Liu W. et al. Long COVID and its Management. Int J Biol Sci. 2022;18(12):4768–4780. DOI: 10.7150/ijbs.75056.



26. Compagno S., Palermi S., Pescatore V. et al. Physical and psychological reconditioning in long COVID syndrome: Results of an out-of-hospital exercise and psychological — based rehabilitation program. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;41:101080. DOI: 10.1016/j.ijcha.2022.101080.
27. Vaziri-Harami R., Delkash P. Can L-carnitine reduce post-COVID-19 fatigue? *Ann Med Surg (Lond).* 2022;73:103145. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.103145.
28. Gnoni A., Longo S., Gnoni G.V. et al. Carnitine in Human Muscle Bioenergetics: Can Carnitine Supplementation Improve Physical Exercise? *Molecules.* 2020;25(1):182. DOI: 10.3390/molecules25010182.
29. Talebi S.S., Ghasemi M., Etmiani-Esfahani M. et al. Effects of L-carnitine supplementation in patients with mild-to-moderate COVID-19 disease: a pilot study. *Pharmacol Rep.* 2022;74:1296–1305. DOI: 10.1007/s43440-022-00402-y.
30. Fakhrolmubasher M., Khanahmad H., Kahlani M.J. et al. L-Carnitine may extinguish the COVID19 fire: A review on molecular aspects. *Authorea.* May 17, 2022. DOI: 10.22541/au.165279258.84393618/v1.
31. Matsui H., Einama T., Shichi S. et al. L-Carnitine supplementation reduces the general fatigue of cancer patients during chemotherapy. *Mol Clin Oncol.* 2018;8(3):41–416. DOI: 10.3892/mco.2018.1557.
32. Cruciani R.A., Zhang J.J., Manola J. et al. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: an eastern cooperative oncology group phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3864–3869. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.2180.
33. Головкин В.А., Зуев А.А., Привалова М.О. и др. Когнитивные нарушения и кардиореспираторная дисфункция при дисциркуляторной энцефалопатии с кардиocereбральным синдромом. *Врач.* 2018;28(4):51–53. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-09. [Golovkin V.A., Zuev A.A., Privalova M.O. et al. Cognitive impairment and cardiorespiratory dysfunction in dyscirculatory encephalopathy with cardiocerebral syndrome. *Vrach.* 2018;29(4):51–53 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-09.
34. Теппе Н.А., Эрде С.И., Петухова Е.В. и др. Эффективность L-карнитина в реабилитации детей после перенесенных острых респираторных заболеваний. *Практика педиатра.* 2010;5(2):34–38. [Geppe N.A., Erdes S.I., Petukhova E.V. et al. The effectiveness of L-carnitine in the rehabilitation of children after acute respiratory diseases. *Pediatrician's Practice.* 2010;5(2):34–38 (in Russ.)].
35. Балыкова Л.А., Широкова А.А., Солдатов О.М. и др. Опыт использования L-карнитина для повышения адаптации организма юных спортсменов к физическим нагрузкам и коррекции стрессорной кардиомиопатии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2014;77(10):19–25. [Balykova L.A., Shirokova A.A., Soldatov O.M. et al. Using L-carnitine to improve the adaptation of young athletes to physical load and the correction of stress-induced cardiomyopathy. *Experimental and clinical pharmacology.* 2014;77(10):19–25 (in Russ.)].
36. Варлашина К.А., Ивянский С.А., Науменко Е.И. и др. Нарушения ритма сердца у юных спортсменов: распространенность и подходы к коррекции с использованием метаболитического средства. *Педиатрия.* 2018;97(3):167–174. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-167-174. [Varlashina K.A., Ivyansky S.A., Naumenko E.I. et al. Heart rhythm disorders in young athletes: prevalence and approaches to correction using a metabolic drug. *Pediatrics.* 2018;97(3):167–174 (in Russ.)]. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-3-167-174.
37. Балыкова Л.А., Ивянский С.А., Широкова А.А. и др. Изменения сердечно-сосудистой и иммунной систем у юных спортсменов: положительные эффекты L-карнитина. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2014;4:20–24. [Balykova L.A., Ivyansky S.A., Shirokova A.A. et al. Changes in the cardiovascular and immune systems in young athletes: positive effects of L-carnitine. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2014;4:20–24 (in Russ.)].
38. AbuMoh'd M.F., Obeidat G., Alsababha W. Effect of Oral Supplementation with L-Carnitine on Performance Time in a 5000 m Race and Responses of Free Fatty Acid and Carnitine Concentrations in Trained-Endurance Athletes. *Montenegrin Journal of Sports Science and Medicine.* 2021;10(2):5–11. DOI: 10.26773/mjssm.210901.
39. Malaguarnera M., Cammalleri L., Gargante M.P. et al. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1738–1744. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1738.
40. Montgomery S.A., Thal L.J., Amrein R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:61–71. DOI: 10.1097/00004850-200303000-00001.
41. Ключников С., Ильяшенко Д., Ключников М. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. *Вопросы современной педиатрии.* 2008;7(4):102–104. [Klyuchnikov S., Il'yashenko D., Klyuchnikov M. Reasonable treatment of adolescents with L-carnitine and coenzyme Q10. *Current Pediatrics.* 2008;7(4):102–104 (in Russ.)].
42. Scaturro D., Vitagliani F., Di Bella V.E. et al. The Role of Acetyl-Carnitine and Rehabilitation in the Management of Patients with Post-COVID Syndrome: Case-Control Study. *Appl Sci.* 2022;12(8):4084. DOI: 10.3390/app12084084.
43. Иванов С.Н., Кухтинова Н.В., Новикова М.А. Особенности диспансерного наблюдения и рекомендации по подбору программы реабилитации детей с поражениями сердца, ассоциированными с COVID-19. *Практика педиатра.* 2022;3:63–68. [Ivanov S.N., Kukhtinova N.V., Novikova M.A. Features of dispensary follow-up and recommendations for the selection of a rehabilitation program for children with heart lesions associated with COVID-19. *Pediatrician's Practice.* 2022;3:63–68 (in Russ.)].
44. Carfi A., Bernabei R., Landi F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
45. Wong A.W., Shah A.S., Johnston J.C. et al. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020;56(5):2003276. DOI: 10.1183/13993003.03276-2020.
46. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A., Hiebert J.B. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res.* 2022;71(2):164–174. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000565.
47. Kaundal R.K., Kalvala A.K., Kumar A. Neurological Implications of COVID-19: Role of Redox Imbalance and Mitochondrial Dysfunction. *Mol Neurobiol.* 2021;58(9):4575–4587. DOI: 10.1007/s12035-021-02412-y.
48. Vaziri-Harami R., Delkash P. Can L-carnitine reduce post-COVID-19 fatigue? *Ann Med Surg (Lond).* 2022;73:103145. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.103145.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Балыкова Лариса Александровна** — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; 43005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0002-2290-0013.

**Ширманкина Марина Васильевна** — клинический ординатор кафедры педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; 43005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0002-9049-5662.

**Владимиров Денис Олегович** — аспирант кафедры педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; 43005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0002-2121-8346.

**Науменко Елена Ивановна** — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; 43005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0002-5332-8240.

**Самошкина Елена Семеновна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; 43005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0002-8192-7902.

**Чернышова Раиса Андреевна** — студентка 6-го курса медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»; 43005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68; ORCID iD 0000-0003-4944-369X.

**Контактная информация:** Балькова Лариса Александровна, e-mail: [larisabalykova@yandex.ru](mailto:larisabalykova@yandex.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 29.09.2022.

Поступила после рецензирования 24.10.2022.

Принята в печать 17.11.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Larisa A. Balykova** — Corresponding Member of RAS, Dr. Sc. (Med.), Professor, Director of the Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2290-0013.

**Marina V. Shirmankina** — resident of the Department of Pediatrics of the Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9049-5662.

**Denis O. Vladimirov** — postgraduate student of the Department of Pediatrics of the Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2121-8346.

**Elena I. Naumenko** — C. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Pediatrics of the Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5332-8240.

**Elena S. Samoshkina** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics of the Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8192-7902.

**Raisa A. Chernyshova** — 6<sup>th</sup>-grade student of the Medical Institute, N.P. Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4944-369X.

**Contact information:** Larisa A. Balykova, e-mail: [larisabalykova@yandex.ru](mailto:larisabalykova@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 29.09.2022.

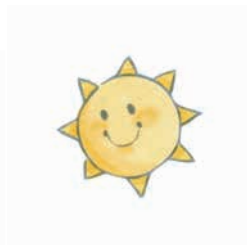
Revised 24.10.2022.

Accepted 17.11.2022.





# Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

## Источник дополнительной энергии!



### Дает клеткам до 75% дополнительной энергии

-  Восстанавливает физическую активность
-  Повышает переносимость физических и психоэмоциональных нагрузок
-  Улучшает работу сердца
-  Повышает эффективность всех реабилитационных мероприятий



[www.elkar.ru](http://www.elkar.ru)

  
ПИК-ФАРМА

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-373-381

## Профилактика и лечение пареза кишечника у детей

О.С. Пеньковская<sup>1</sup>, С.И. Барденикова<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В числе регистрируемых после операций на органах желудочно-кишечного тракта расстройств динамическая кишечная непроходимость (ДКН) занимает особое место, утяжеляя состояние хирургических больных и увеличивая продолжительность стационарного лечения. Обзорная часть статьи посвящена патогенетическим механизмам развития ДКН, клиническим проявлениям, диагностическим критериям и подходам к ее лечению. В консервативном лечении у детей, помимо диетотерапии и введения ингибиторов холинэстеразы, применяются различные физиотерапевтические методы стимуляции моторной функции. Их сравнительная конечная эффективность не идентична, существенны ограничения и различия доступа к оптимальным зонам приложения электродов. Представлены результаты использования оригинальной методики динамической электростимуляции кишечника с точечным паравертебральным массажем, проведенной 117 детям в раннем послеоперационном периоде после экстренных оперативных вмешательств по поводу острой хирургической патологии и после плановых (этапных) реконструктивных операций на кишечнике с целью профилактики ДКН. Показана эффективность электростимуляции как при монотерапии, так и в комбинации с прозеринем с сокращением количества инъекций до 1–2. Восстановления кишечного пассажа удалось достичь в 95% наблюдений в первые 24–36 ч после операции (самопроизвольная дефекация у 70% пациентов к концу 1-х суток). Подтвержден более поздний отклик на электростимуляцию с восстановлением перистальтической функции после операций на тонкой кишке: самостоятельное опорожнение кишечника в 1-е сутки лишь у 43% детей против 52% после вмешательств на нижнем этаже брюшной полости.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** послеоперационный парез кишечника, дети, клиника, диагностика, электростимуляция, оригинальная методика, аппаратный точечный массаж.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Пеньковская О.С., Барденикова С.И. Профилактика и лечение пареза кишечника у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):373–381. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-373-381.

## Prevention and treatment of enteroparesis in children

O.S. Pen'tkovskaya<sup>1</sup>, S.I. Bardenikova<sup>2</sup><sup>1</sup>St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Dynamic intestinal obstruction (DIO) is one of the disorders reported after gastrointestinal (GI) surgical procedures. DIO raises special concerns, as it affects patients' condition in the postoperative period and increases the duration of hospital treatment. The review section of the article is focused on DIO pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, diagnostic criteria, and treatment strategies. In addition to diet therapy and the use of cholinesterase inhibitors, the conservative therapy in children includes various physiotherapy treatment techniques, facilitating intestinal motility. The comparative analysis shows that their ultimate efficiency is not the same and that there are significant limitations and differences associated with the access to the optimal areas for electrode placement. The article presents the results of introducing an original technique of dynamic electrical stimulation of the intestine with point paravertebral massage which was used in the early postoperative period for 117 children. The children had undergone either emergency surgeries in cases of acute surgical conditions or planned (stage-by-stage) intestinal reconstruction surgeries for preventing DIO. The data have demonstrated the efficacy of electrical stimulation used both as monotherapy and in combination with proserine (the number of required injections was decreased to 1 or 2). Restoration of the intestinal passage was achieved in 95% of cases within the first 24–36 hours after surgery (spontaneous defecation occurred in 70% of patients by the end of the first day). A later response to electrical stimulation with the restoration of peristalsis was determined after small intestine surgeries: spontaneous emptying of the intestine on the first day occurred only in 43% of children versus 52% after surgery of the lower portion of the abdominal cavity.

**KEYWORDS:** postoperative intestinal paresis; children; clinical course; diagnostics; electrical stimulation; original technique; acupressure device.

**FOR CITATION:** Pen'tkovskaya O.S., Bardenikova S.I. Prevention and treatment of enteroparesis in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):373–381 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-373-381.

### ВВЕДЕНИЕ

Паралитическая кишечная непроходимость (динамическая, адинамическая, функциональная кишечная непроходимость; функциональный паралич кишечни-

ка, функциональный стаз кишечника, паралитический илеус) — синдром, объединяющий различные заболевания, сопровождающиеся нарушением пассажа содержимого по кишке ввиду недостаточности ее двигательной функ-



ции [1]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра данная патология кодируется в XI классе («Болезни органов пищеварения») как «паралитический илеус» и «непроходимость кишечника без грыжи» — код K56.0 в блоке «Другие болезни кишечника» и как «послеоперационная кишечная непроходимость» — код K91.3 в блоке «Другие болезни органов пищеварения».

Паралитический илеус является следствием различных инфекционно-токсических воздействий, протекающих с метаболическими нарушениями (сахарный диабет, ацидоз, уремия), электролитным дисбалансом (гипокалиемия, -магниемия, -протеинемия), нейрорефлекторными расстройствами (болезни и травмы спинного мозга, нейромиопатии, митохондриальные заболевания, опухоли, гематомы). Среди причин необходимо упомянуть снижение кровотока в стенке кишки (портальная гипертензия и сердечная недостаточность, тромбозы и эмболии брыжеечных сосудов), сопровождающееся «псевдообструкцией» без механических препятствий и сужения просвета кишечника для продвижения кишечного содержимого. По этой причине симптомокомплекс, наблюдаемый при широком спектре болезней, требует уточнения генеза его возникновения: какое именно заболевание маскирует паралитическую непроходимость кишечника? Однако, несмотря на чрезвычайную важность выявления первоисточника патологического процесса для последующей организации адекватных лечебных мероприятий, не всегда удается распознать причины по клинической симптоматике. Вместе с тем наиболее часто паралитическая непроходимость возникает как нежелательное осложнение абдоминальных оперативных вмешательств и является распространенным негативным проявлением многоликой хирургической патологии [2–6]. В числе регистрируемых после операций на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) расстройств парез кишечника занимает особое место; он может быть обусловлен как непосредственно острой хирургической патологией, так и операционной травмой (стрессом) или послеоперационными осложнениями, например перитонитом или абсцессом брюшной полости [7]. Регистрация паралитической непроходимости ЖКТ колеблется в широком диапазоне (от 3% до 75%), и вероятность ее развития возрастает после обширных абдоминальных интервенций, причем как экстренных, так и плановых [8]. Послеоперационный парез в большинстве случаев развивается при манипуляциях в нижнем этаже брюшной полости и варьирует по частоте в зависимости от уровня пищевой трубки, вовлеченного в патологический процесс. Паралитическая непроходимость при заинтересованности тонкой кишки протекает тяжелее, чем при поражении толстого кишечника. «Выход» данной анатомической зоны из общесистемного взаимодействия сопровождается быстро нарастающей интраабдоминальной гипертензией с подъемом внутрибрюшного давления (более 20 мм рт. ст. при норме до 5) и провокацией тяжелейшего абдоминального компартмент-синдрома (compartment — камера, отсек), манифестирующего органной недостаточностью/дисфункцией с угнетением перфузии, ишемией и отеком кишечной стенки. Риск развития подобного сценария растет при отсутствии предоперационной подготовки кишечника и увеличении суммарной дозы обезболивающих опиоидных анальгетиков. Кроме того, клиническую картину утяжеляют послеоперационные системные воспалительные реакции и септические осложнения, а также предше-

ствующие соматические заболевания и ожирение у пациента [3, 4, 6, 8].

Возникающая при паралитической непроходимости ЖКТ энтеральная недостаточность приводит к запуску целого каскада патогенетически связанных с моторно-эвакуаторной функцией пологок, формируя опасный порочный круг (circulus vitiosus). В конечном итоге именно мальдигестия с нарушением полостного пищеварения — переваривания, резорбции, секреции — определяет тяжесть состояния больного. Кишечная непроходимость всегда сопровождается эндотоксикозом, поскольку химус подвергается гниению на фоне активного размножения в просвете симбионтных и патогенных бактерий и миграции толстокишечной флоры в тонкую кишку. Кроме того, возможна транслокация бактерий в портальное кровеносное русло, лимфу или перитонеальный экссудат. Всасывание в общий кровоток экзо- и эндотоксинов через утратившую барьерную функцию кишечную стенку способствует нарастанию эндогенной интоксикации [9, 10]. Заметим, что в течение суток в пищеварительный тракт выделяется до 5–6 л пищеварительных соков и всасывается до 10 л воды с минералами, в то же время выводится из кишечника всего около 150 мл жидкости. Расстройство микроциркуляции с дегидратацией, гиповолемией и гемоконцентрацией, тканевой гипоксией, кислотно-щелочным и минерально-солевым дисбалансом усиливает нарушение витальных функций [4, 6, 11–13].

## КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

Дизрегуляция перистальтики проявляется прогрессирующим дискомфортом вплоть до обездвижения больного. Появляются и постепенно усиливаются отрыжка, тошнота и/или многократная, неукротимая рвота застойным содержимым (рефлекторная вначале, центрального генеза как следствие эндотоксикоза — позднее). Ранним и обязательным признаком непроходимости являются постоянные тупые, «распирающие» боли в животе с периодическим усилением по типу схваток, связанным с волной перистальтики. Патогномичным признаком пареза кишечника принято считать метеоризм с задержкой отхождения газов и стула, причем, при заинтересованности в патологическом процессе нижних отделов кишечника, эти симптомы появляются рано. Напротив, при высокой локализации паралитической непроходимости в начале заболевания опорожнение толстой кишки может беспрепятственно продолжаться. Касательно послеоперационного илеуса речь идет об отсутствии самостоятельного первого стула после хирургического вмешательства [5, 13].

Рутинными физикальными методами диагностики динамической послеоперационной непроходимости являются: общий осмотр пациента, выявляющий сухой, обложенный язык, олигурию, относительно мягкий при пальпации, но болезненный во всех отделах живот (при этом обусловленный резким вздутием кишечных петель псевдоперитонизм может проявляться слабopоложительным симптомом раздражения брюшины — симптомом Щеткина — Блюмберга). Диагностическую информацию дополняет аускультация живота с отсутствием перистальтических шумов.

Приоритет в стартовой визуализации кишечной непроходимости в настоящее время принадлежит оптимальной скрининговой методике — ультразвуковой диагностике, с по-

мощью которой констатируют гиперпневматизацию и дилатацию кишечных петель, феномен секвестрации жидкости в просвет кишки с отсутствием возвратно-поступательных движений химуса ввиду снижения тонуса и перистальтики. Более того, обязательно выполняемая «ревизия» брюшной полости расширяет диагностические возможности и позволяет одновременно получить полезные данные о состоянии топографически связанных анатомических объектов. Классическая инструментальная диагностика паралитического илеуса базируется на выявлении типичных признаков на обзорной рентгенограмме брюшной полости, выполненной при вертикальном положении тела пациента. Это расширение, ввиду скопления газа (пневматоз), петель кишок с выраженной поперечной исчерченностью, «перистостью» (симптом керкринговых складок) с множественными арками и уровнями жидкости (чаши Клойбера), ширина и высота которых зависят от топической локализации в тонком или толстом отделе пищеварительного тракта. Интересным вспомогательным феноменом верификации паралитической непроходимости является обнаружение рентгенологического признака *small-bowel faeces sign* — фекалий в тонкой кишке, визуализируемых в просвете в виде микрочастиц с пузырьками газа, напоминающих изображение на компьютерной томограмме калового содержимого толстого отдела. Данный маркер высокоспецифичен для низкоуровневой непроходимости тонкого кишечника, когда замедление пассажа приводит к временному формированию фактически каловой массы уже в тонкой кишке. Это происходит из-за избыточного бактериального роста и активной абсорбции воды в не полностью переваренных пищевых остатках и, возможно, из-за толсто-тонкокишечного рефлюкса из слепой кишки (при недостаточности баугиниевой заслонки) [14, 15].

В дифференциальной диагностике причин послеоперационной непроходимости дополнительную информацию могут дать компьютерная томография органов брюшной полости, а также, по показаниям, рентгенологические исследования с контрастным усилением (пассаж бария, ирригография). Кроме того, используются специальные методы регистрации биоэлектрической активности гладких мышц кишечника — электрогастроэнтерография или прямая миография, а также измерение внутрипросветного давления в кишке — баллонография, антродуоденальная манометрия [2, 8, 12].

Длительность констатации выраженных симптомов пареза коррелирует с видом операционного доступа. После лапаротомии нарушение кишечной перистальтики отмечается на протяжении в среднем 5 сут; напротив, лапароскопическое вмешательство, минимизирующее инвазивность и степень раздражения брюшины, уменьшает эти сроки до 3 сут. В целом послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость увеличивает продолжительность стационарного лечения хирургических больных в среднем в 1,5 раза, в случае ее развития в раннем восстановительном периоде сроки госпитализации удлинняются примерно на 5 сут, и одновременно возрастает риск локальных и системных (в частности, легочных) осложнений [16].

## ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМ ПАРЕЗОМ КИШЕЧНИКА

Восстановление перистальтики кишечника после оперативного вмешательства является главной врачебной заботой и целью, поскольку именно эта проблема в зна-

чительной мере определяет длительность выздоровления и продолжительность госпитального этапа лечения. При этом профилактика моторных дисфункций кишечника рациональна в раннем послеоперационном периоде. Она должна быть начата до появления первых клинических признаков, поскольку неудовлетворительные результаты, как правило, связаны с поздним стартом борьбы с уже развившимся после операции парезом кишечника [3, 4, 14, 17].

Основная концепция ведения хирургических больных с абдоминальной патологией в периоперационном периоде определяет базовые направления и перспективы ее реализации. Действующие усовершенствованные программы реабилитации пациентов основаны на алгоритмах оптимизации лечебных мероприятий последовательно на всех этапах, включая предоперационную подготовку, минимизацию хирургической травмы и снижение риска послеоперационных осложнений. Данная позиционная платформа продолжает активно разрабатываться в течение последних десятилетий отечественными клиницистами как междисциплинарная проблема. За рубежом она представлена проектом *fast track surgery* («быстрый путь в хирургии») — FTS или *early rehabilitation after surgery* («ранняя реабилитация после операции») — ERAS. Существенный вклад в это направление вносят рекомендации PROSPECT Европейского общества регионарной анестезии и терапии боли (ESRA) [18, 19].

Оказание хирургической помощи сегодня ориентировано на микроинвазивные технологии, лапароскопические и эндовидеоскопические операции, применение минимизирующих инсuffляцию газа в брюшную полость элеваторов, поддержание электролитного баланса с посиндромной интенсивной терапией метаболических и интоксикационных нарушений. Здесь же — контроль стрессорных реакций и боли за счет адекватной анальгезии (ганглионарные блокады — эпидуральная, регионарная; короткодействующие летучие и внутривенные анестетики) и отказ от применения опиоидных анальгетиков (парализующий эффект опиоидов в кишечнике вчетверо превышает их обезболивающее действие). Современные усилия реабилитологии направлены на создание единой, унифицированной профессиональной доктрины по принудительному восстановлению моторной функции ЖКТ, и в этой связи «классические» стандарты активно эволюционируют и пересматриваются [20, 21].

В клинической практике применяется широкий комплекс разнообразных консервативных методов поддержания и восстановления моторно-эвакуаторной функции ЖКТ. В интересах сохранения функциональной активности пищеварительного тракта лечебное голодание в предоперационном периоде нерационально ввиду провокации послеоперационной резистентности к инсулину, индуцированной снижением запасов гликогена. Напротив, за несколько часов до оперативного вмешательства проводится нутритивная поддержка за счет дополнительного перорального введения богатых углеводами смесей. Послеоперационная физиологичная стимуляция продолжается ранним энтеральным (самостоятельным или через *nasogastric feeding tube*) болюсным кормлением сбалансированными питательными составами уже через 5–6 ч после выхода пациента из наркозной депрессии (это же касается и приема жидкости) с быстрым переходом на обычное питание [22–24]. Важно помнить, что задержка с началом перорального или энтерального питания значительно замедляет восстановление моторики. Польза альтернатив-

ного так называемого «ложного кормления» с применением жевательной резинки в специальной литературе дискутируется.

Нельзя забывать о доказанной выгоде ранней общей двигательной активности, предполагающей повороты в постели при первой возможности уже в день операции; через 6 ч после абдоминальных вмешательств пациенту разрешается сидеть, вставать, ходить по палате.

С целью предотвращения угнетающей перистальтики вторичной патологической интестинации перспективны строгие требования к дренированию брюшной полости по показаниям, дифференцированному использованию зондов (декомпрессионного назогастрального) или назоинтестинальной интубации для эвакуации застойного содержимого кишечника; весьма важны настоятельные рекомендации раннего удаления катетеров и дренажей во избежание послеоперационных осложнений.

В медицинской среде активно обсуждаются методики рационального предоперационного очищения толстого отдела кишечника: бесшлаковые и элементарные диеты, слабительные средства, сифонные клизмы, электролитные растворы, кишечный лаваж с помощью осмотических препаратов. Практический опыт подтверждает целесообразность отказа от обязательного традиционного (механического) клизмирования. Данная процедура грубо вмешивается в водно-солевой обмен и смывает с поверхности слизистой оболочки кишки симбионтную микрофлору, нарушает локальный биоценоз. В то же время предоперационное назначение пробиотиков, напротив, деликатно улучшает бактериальный кишечный пейзаж [22, 23, 25–27].

Для возбуждения двигательной активности кишечника в послеоперационном периоде используются различные медикаментозные средства, однако арсенал их невелик [19]. Основой лечения являются адреноблокаторы, холиномиметики и антихолинэстеразные препараты, достаточный стимулирующий эффект которых проявляется при парезах кишечника преимущественно легкой и средней степени тяжести. Имеется положительный клинический опыт стимуляции сократительной функции кишечника антагонистами периферических  $\mu$ -опиоидных рецепторов миоцитов и ганглиев энтеральной нервной системы (тримебутин), а также агонистами дофаминовых ( $D_2$ ) и серотониновых ( $5-HT_3$ ) рецепторов (метоклопрамид). Изучаются роль и преимущества комплексного действия нестероидных противовоспалительных препаратов; показано, что их болеутоляющий эффект способен значительно снизить потребность в опиоидных анальгетиках («предупреждающая анальгезия»), а противовоспалительный — профилактировать реактивное воспаление брюшины, инициирующее и/или сопровождающее послеоперационный парез ЖКТ. Продолжаются исследования раннего восстановления тонуса гладких мышц ЖКТ после оперативных вмешательств стимуляцией брыжеечного кровотока и коррекцией тканевой гипоксии с помощью гипербарической оксигенации [28–30]. Обсуждается целесообразность применения ингибиторов протонной помпы и прокинетики при первых предвестниках гастростаза с целью профилактики развития стрессповреждений гастродуоденальной зоны. В послеоперационном периоде с успехом используются традиционные пероральные слабительные препараты, усиливающие перистальтику за счет

увеличения осмотического давления в просвете кишечника (оксид магния), и ректально вводимые растворы, действующие посредством раздражения осморецепторов кишечной стенки, — сорбитол, сернокислая магнезия, гипертонический раствор хлористого натрия [17, 25, 29, 31].

Для лечения динамической послеоперационной непроходимости в детской практике избирательно применяется селективно действующий на гладкую мускулатуру желудка и тонкой кишки ингибитор холинэстеразы прозерин, однако необходимо иметь в виду болезненность инъекций и вероятность провокации приступообразных абдоминальных болей, стимулированных перистальтикой. Кроме того, использование прозерина ограничивается клиническими противопоказаниями (бронхиальная астма, брадикардия) и нежелательными побочными эффектами (в частности, отрицательным хронотропным воздействием на сердечные пейсмейкеры) [14, 24].

Подводя итог сказанному, отметим, что выбор медикаментозной терапии паралитического илеуса должен быть строго индивидуальным и обоснованным с позиции доказательной медицины [19, 27]. Кроме того, клиницист обязан чувствовать тонкую грань между выжидательной позицией с рациональным использованием консервативных терапевтических мероприятий и необходимостью оперативного восстановления моторно-эвакуаторной функции ЖКТ (ганглионарные блокады, декомпрессионные зонды, разгрузочные илео- и цекостомы). Если меры медикаментозно-инструментальных воздействий не дают эффекта и возникает явная опасность развития инфекционно-токсического шока со снижением объема циркулирующей крови и тканевой гипоксией, показана экстренная релапаротомия с назогастральной интубацией тонкой кишки с последующей инфузионной терапией нарушенных обменных процессов или экстракорпоральная детоксикация (гипербарическая оксигенация, квантовая терапия крови — УФ-облучение, плазмаферез, гемосорбция) [30, 32].

И все же вопросы возобновления генерации моторных импульсов и восстановления измененной активности мигрирующих моторных комплексов (ММК) в послеоперационном периоде остаются не вполне решенными.

### ЭЛЕКТРОСТИМУЛИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ДИНАМИЧЕСКОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ

В лечении послеоперационного пареза особый интерес и оптимизм вызывает возможность рефлекторного усиления двигательной активности ЖКТ путем электростимуляции гладких мышц. Поскольку всем клеткам организма присуще регулярное колебательное движение в устойчивом незатухающем режиме, автоматически синхронизирующее метаболические, структурные, функциональные процессы, становится очевидным ожидание оптимального восстановления утраченного собственного биоритма при экзогенном воздействии индуцирующих волновых частот. Для этой цели сегодня используют экспоненциальные или прямоугольные токи в виде одиночных импульсов либо серии побуждающих разрядов с интервалами, диадинамические, синусоидальные модулированные токи, ритмический постоянный и токи с заданными биопотенциалами стимулируемых мышц или органов.



Электрофизиологическими исследованиями установлены параметры работы водителей ритма ЖКТ, они устойчивы ввиду генетической детерминированности. Средняя частота генерируемых медленных волн в желудке — 0,03–0,070 Гц (или 2–4 цикла в 1 мин), в двенадцатиперстной кишке — 0,18–0,250 Гц (10–12 циклов в 1 мин), в тощей кишке — 0,13–0,10 Гц (9–12 циклов в 1 мин), в подвздошной — 0,071–0,130 Гц (6–8 циклов в 1 мин) и в толстой — 0,011 Гц (0,6 цикла в 1 мин) [33].

В настоящее время ведется активный поиск оптимальных точек приложения электродов для надежного воздействия на пейсмейкеры, запускающие механизмы моторно-эвакуаторной функции всего ЖКТ или какого-то из его отделов. Электрические колебания импульсного тока разнообразной частоты генерируются и подаются специальной физиотерапевтической аппаратурой в различных режимах. В настоящее время широко применяется электростимуляция трех видов: чрескожная, внутривисцеральная, внутритканевая (или прямая). Каждая методика имеет свои технические особенности, преимущества и недостатки. Так, применение токов постоянной частоты для чрескожной электростимуляции (ЧЭНС) вызывает быстрое привыкание и снижение клинического эффекта, требуя повышения интенсивности воздействия. Транскутанная электростимуляция (электроакупунктура) током низкой интенсивности значительно повышает результативность воздействия на биологически активные точки, расположенные на «меридианах», однако ее широкое применение в хирургической практике ограничено наличием швов на передней брюшной стенке и необходимостью использования стимулирующего тока большой амплитуды, кратного превышающего порог сенсорной болевой чувствительности пациентов.

Разработана и применяется в клинической практике моно- и биполярная внутривисцеральная электростимуляция физиологических водителей ритма тонкого кишечника через электроды, установленные на длинном назоинтестинальном зонде трансгастрально, -дуоденально, -ректально или -фистулярно. Более того, используется прямая электростимуляция через имплантированные во время операции в стенку разных отделов тонкой кишки электроды. Представляет интерес опосредованная электростимуляция через автономный электрод в миниатюрном герметичном контейнере-капсуле из биоинертного материала с источником питания и генератором — так называемая «кремлевская таблетка», последовательно воздействующая стимулирующими импульсами на биологически активные точки пищеварительного тракта по мере продвижения ответной перистальтической волны в дистальные отделы. Наконец, инновационным методом является резонансная электростимуляция селективными импульсами с расчетом индивидуальной, с помощью программного обеспечения, для каждого пациента физиологической частоты желудка, двенадцатиперстного, тонкого или толстого отделов кишки [27, 29, 32].

Одним из вариантов эффективного воздействия на рефлексогенные зоны является метод динамической электростимуляции кишечника: биологически активный сигнал подается в виде биполярного высокоамплитудного импульсного тока, регулируемая частота которого избирательно зависит от электрического сопротивления тканей в месте приложения электродов [33]. Режим подачи

импульсов синусоидального тока низкого напряжения с перемежающейся частотой (чередованием фиксированной и изменяющейся частот) исключает привыкание и может использоваться в течение продолжительного времени без потери терапевтического эффекта; более того, гарантирована безопасность применения для пациентов любого возраста, начиная с первых дней жизни. Динамическая электростимуляция кишечника в лечебно-профилактических учреждениях проводится с помощью универсальных аппаратов, вместе с тем доступны портативные электростимуляторы, предназначенные для проведения процедуры в бытовых условиях в удобном для пациента режиме. Интересно, что лечебное воздействие искусственного электромагнитного поля обнаружено лишь у сверхслабых низких частот, резонирующих с органами частотами. Основным фактором является активное, специфически направленное и индивидуально дозированное воздействие на определенные энергетические точки, зоны и участки тела посылаемыми прибором высокоамплитудными электрическими сигналами, идентичными по своим характеристикам и свойствам естественным нейроимпульсам. Прохождение импульсного тока пороговой силы через полупроницаемые клеточные мембраны мышечной ткани в моменты быстрого нарастания и резкого спада амплитуды вызывает мгновенное скопление большого количества одноименно заряженных ионов, что приводит миоцит в состояние двигательного возбуждения и вызывает сокращение мышц, способствует модуляции и восстановлению тонуса ММК, функции сфинктеров, а также усилению кровотока и лимфообращения, обменно-трофических процессов. Таким образом, физиологическими эффектами метода являются выраженный противоболевой, противоотечный и противовоспалительный. Положительный клинический результат достигается улучшением функционального состояния вегетативной нервной системы, нормализацией обменных процессов, устранением болевого синдрома и оживлением естественных механизмов саморегуляции. Все эти процессы в послеоперационном периоде абдоминальных вмешательств ведут к восстановлению пропульсивной перистальтики кишечника [33, 34].

#### **Динамическая электростимуляция кишечника по модифицированной методике в сочетании с точечным паравертебральным массажем**

Оригинальная методика профилактики и оперативного устранения пареза ЖКТ в раннем послеоперационном периоде разработана О.С. Пеньтковской на основе базовых технологий СКЭНАР-терапии и уникальных протоколов электроимпульсной стимуляции, разработанных ведущими профильными специалистами [34], и соответствует основным требованиям: доступность и техническая несложность; возможность применения в условиях реанимационного и хирургических отделений стационара; безболезненность (применительно к измененному психологическому статусу недавно оперированных детей разного возраста).

Динамическая электростимуляция кишечника проводится подачей на рефлексогенные зоны регулируемой, в зависимости от электрорезистентности тканей в месте приложения электродов, частоты импульсов биполярного высокоамплитудного тока от портативного аппарата для ЧЭНС.

*Технические характеристики процедуры*

1. Сила тока — выбор воздействия перед началом сеанса:
  - ♦ новорожденные, грудные и дети первых 3 лет жизни — фиксированная, от 8 до 15 А (ориентир точного выбора — поведение ребенка во время процедуры);
  - ♦ дети старше 3 лет — подбор на основании ощущений пациента.
2. Режим воздействия — частота следования радиоимпульсов в диапазоне 77–140 Гц.
3. Амплитуда модуляции и интенсивность (при работе с применением электростимуляторов серии СКЭНАР).
4. Продолжительность воздействия — 10–20 мин.
5. Частота воздействия — 1 раз в день (можно чаще, индивидуально подбирается терапия согласно возрасту ребенка, течению послеоперационного периода, клинической картине).
6. Доступность передней брюшной стенки для экспозиции электродов, отсутствие доступа (повязка, дренажи) исключает возможность проведения процедуры.

Проведение процедуры осуществляется по схеме в два этапа.

*Этап 1.* Первый шаг — стартовое расположение электрода в проекции пупка; позднее локализация последовательно обрабатываемых позиций центробежно расходит строго по вертикали и горизонтали в виде креста, заканчиваясь под мечевидным отростком и над симфизом и на среднеподмышечных линиях справа и слева.

Второй шаг — непрерывный режим воздействия по часовой стрелке от пупка по расходящейся спирали.

*Этап 2.* Воздействие на сегментарные зоны и акупунктурные точки.

Третий шаг — режим зависит от предполагаемого или установленного вида динамической кишечной непроходимости:

- ♦ высокая — в непрерывном режиме вертикально расположенным электродом паравертебрально, чередуя правую и левую стороны, вдоль позвоночника от Th6 вниз к копчику;
- ♦ низкая — в дозированном режиме, паравертебрально, на акупунктурные точки кишечника в пояснично-крестцовой области, чередуя правую и левую стороны.

Четвертый шаг — обработка пояснично-крестцовой области в непрерывном режиме. Общая продолжительность экспозиции электродов зависит от возраста ребенка и варьирует от 20 до 60 с.

*Абсолютные противопоказания* к использованию электростимуляции: индивидуальная непереносимость электрического тока; наличие имплантированного кардиостимулятора; желудочно-кишечное кровотечение; дефекты или повреждение кожи и слизистых оболочек в зоне воздействия.

*Относительные противопоказания* к использованию электростимуляции (требуется индивидуальный подход в каждом конкретном случае): эпилептический статус; острые лихорадочные состояния неясной этиологии; тромбозы вен.

Методика успешно внедрена и активно применяется на базе ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» с целью профилактики и лечения послеоперационного пареза кишечника. Эффективность модифицированного автором варианта применения динамической электростимуляции кишечника оценена у детей в клиническом исследовании, результаты которого мы приводим далее.

**СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ**

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 117 пациентов, получивших динамическую электростимуляцию кишечника в раннем послеоперационном периоде, находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ» в период с декабря 2015 г. по декабрь 2018 г. Средний возраст детей составил 9,8 года; мальчиков было 72, девочек — 45. В группе наблюдения были дети после экстренных оперативных вмешательств по поводу острой хирургической патологии и после плановых (этапных) реконструктивных операций на кишечнике:

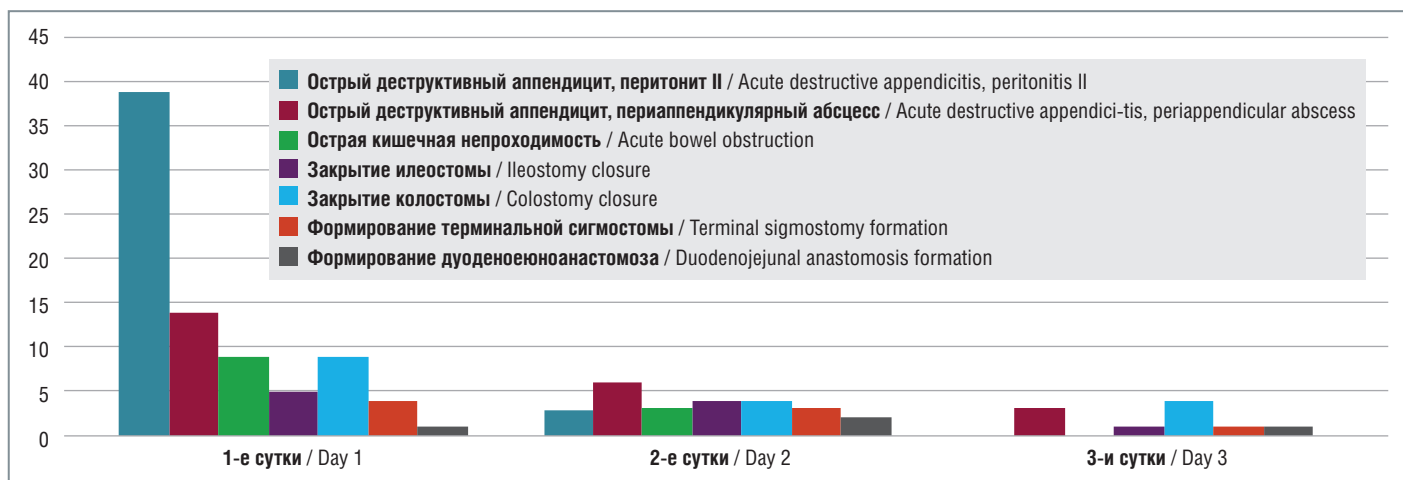
- ♦ лапароскопическая аппендэктомия: острый деструктивный аппендицит с перитонитом II стадии — 42 ребенка, острый деструктивный аппендицит с периаппендикулярным абсцессом — 23;
- ♦ лапаротомия (острая кишечная непроходимость) — 12;
- ♦ закрытие колостомы — 17;
- ♦ закрытие T-образных илео- и аппендикостом — 11;
- ♦ формирование терминальной сигмостомы (болезнь Гиришпрунга, ректосигмоидная форма) — 8;
- ♦ формирование дуоденоюноанастомоза — 4.

Всем детям в первые 24–36 ч после операции проводилась электростимуляция кишечника с помощью аппарата ДЭНАС по модифицированной методике: воздействие нейроимпульсов на рефлексогенные области кишечника подкреплялось аппаратным точечным паравертебральным массажем сегментарных зон. Индикатором эффективности восстановления стабильной перистальтики ЖКТ считалось время появления первого стула в послеоперационном периоде.

Раннюю послеоперационную электромиостимуляцию моторной функции кишечника как монотерапию получили 75 детей, комбинированная терапия с традиционным введением ингибиторов холинэстеразы (прозерин) проводилась 42 пациентам.

Появление самостоятельного стула в послеоперационном периоде к концу 1-х суток отмечалось у 81 (69,2%) ребенка, на 2-е сутки — у 24 (21,8%) детей, на 3-и сутки — у 10 (9%) (см. рисунок). У всех детей, получавших после операции монотерапию исключительно электромиостимуляцией (64,2%), положительный эффект с самопроизвольным опорожнением кишечника отмечен к концу 1-х суток. У детей на комбинированной стимулирующей терапии быстрая нормализация моторной функции со свободной дефекацией позволила сократить послеоперационный медикаментозный курс прозерина до 1–2 инъекций.

Анализ зависимости сроков восстановления перистальтической деятельности ЖКТ от причин операционного вмешательства демонстрирует важные закономерности: даже при осложненном течении аппендицита обеспечивается быстрое возобновление моторной активности в 1-е сутки у 82% пациентов. Однако локальный перитонит аппендикулярного генеза сопровождается более медленным оживлением пропульсивной перистальтики, и самостоятельный стул в 1-е сутки появляется лишь у 61% пациентов против 93% при развитии генерализованного аппендикулярного перитонита без абсцедирования. Это весьма закономерно для данной группы больных ввиду тяжелого деструктивного поражения стенки кишки, вовлеченной в капсулу абсцесса, с развитием в ней воспалительного отека с нарушением микроциркуляции, а также длительно сохраняющимся бо-



**Рисунок.** Количество пролеченных пациентов с самостоятельным стулом в 1-е, 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода в зависимости от причин оперативного вмешательства

**Figure.** The number of patients who received treatment and had spontaneous defecation on days 1, 2, or 3 of the postoperative period depending on the surgery indications

левым синдромом, что индуцирует развитие кишечной непроходимости.

Не менее важно установленное различие в восстановительной динамике перистальтической функции кишки в зависимости от уровня развивающегося послеоперационного кишечного стаза. Показательно, что при хирургических операциях на толстом кишечнике генерация моторных импульсов и активность ММК под воздействием динамической электростимуляции восстанавливаются в 1-е сутки у 52% пациентов и лишь у 43% больных после реконструктивных манипуляций на тонкой кишке.

Анализ данных позволил наглядно доказать эффективность динамической электромиостимуляции, своевременно введенной в комплексную медикаментозную терапию уже развивающегося в раннем восстановительном периоде послеоперационного пареза кишечника, что позволило избежать релапаротомии у 7 пациентов. В подобных ситуациях электролечение проводилось в режиме увеличения числа процедур во времени до появления самостоятельного стула: 2 раза в день — у 4 детей, 3 раза в день — у 2, одному ребенку стимуляция проводилась каждые 2 часа — 4 раза в течение суток.

Однако все же, несмотря на своевременное начало динамической электростимуляции в 1-е сутки послеоперационного периода, у 6 детей лечение оказалось неэффективным — это были случаи развития паралитического илеуса на фоне спаечной болезни (4 ребенка) и странгуляционной кишечной непроходимости (2 ребенка). Важно понимать, что паралитический илеус — всегда вторичное состояние, и основой лечения является ликвидация первопричины, угнетающей перистальтику кишечника, с последующей стимуляцией его деятельности комплексом возможных лечебных мероприятий.

Обобщая результаты наблюдений конечной эффективности динамической электростимуляции как для предупреждения, так и в качестве терапии развивающейся послеоперационной паралитической непроходимости, отметим следующее. Очевидна положительная динамика как при моно-, так и при комплексной терапии по авторской методике с модифицированным процедурным режимом, усиленной точечным аппаратным массажем проецируемых на кожу биологически активных зон

кишечника, доступ к которым всегда стабилен. Принципиально важно отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов, связанных с проведением процедуры электростимуляции по данной методике, у всех пролеченных пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, послеоперационный парез является важной хирургической проблемой, увеличивающей сроки госпитализации и расходы на лечение пациентов. В этой связи консервативная коррекция послеоперационной паралитической непроходимости является приоритетной и весьма актуальной задачей, особенно в свете поиска альтернативы использованию болезненных инвазивных процедур и повторных хирургических вмешательств. Модифицированная методика надежно обеспечивает своевременное восстановление моторной функции, опираясь на собственные резервные и пластичные адаптивные ресурсы. Предложенная модификация электростимуляции перистальтики эффективна и самодостаточна как монотерапия и может быть альтернативой и/или существенным дополнением к консервативному лечению с возможностью выбора терапевтической схемы в зависимости от вида абдоминальной патологии и характера оперативного вмешательства. Методика безболезненна, безопасна при использовании у детей любого возраста, имеет преимущества кожного доступа к рефлексогенным зонам и акупунктурным точкам и не вызывает привыкания при проведении пролонгированных курсов. При раннем применении динамическая электростимуляция позволяет быстро добиться возобновления функций ЖКТ с появлением самостоятельного стула, помогая восстановить кишечный пассаж после операции на брюшной полости в 95% случаев, причем почти у 70% пациентов — в 1-е сутки. Своевременное использование метода при появлении признаков кишечной непроходимости позволяет избежать оперативного вмешательства, снизить суммарную дозу и продолжительность использования ингибиторов холинэстеразы, одновременно гарантируя экономические преимущества в ведении хирургических больных.



## Литература

1. Гальперин Ю.М. Парезы, параличи и функциональная непроходимость кишечника. М.: Медицина; 1975.
2. Черпак Б.Д. Профилактика и лечение послеоперационных парезов и параличей пищеварительного канала: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев; 1988.
3. Baker L.W., Webster D.R. Postoperative intestinal motility. An experimental study on dogs. *Br J Surg.* 1968;55(5):374–378. DOI: 10.1002/bjs.1800550511.
4. Климов П.К. Функциональные взаимосвязи в пищеварительной системе. Л.: Наука; 1976.
5. Kalf J.C., Schraut W.H., Simmons R.L., Bauer A.J. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg.* 1998;228(5):652–663. DOI: 10.1097/0000658-199811000-00004.
6. Mason R.J., Lipham J., Eckerling G. et al. Gastric electrical stimulation: an alternative surgical therapy for patients with gastroparesis. *Arch Surg.* 2005;140(9):841–846; discussion 847–848. DOI: 10.1001/archsurg.140.9.841.
7. Schwarz N.T., Beer-Stolz D., Simmons R.L., Bauer A.J. Pathogenesis of paralytic ileus: intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis. *Ann Surg.* 2002;235(1):31–40. DOI: 10.1097/0000658-200201000-00005.
8. Böhm B., Milsom J.W., Fazio V.W. Postoperative intestinal motility following conventional and laparoscopic intestinal surgery. *Arch Surg.* 1995;130(4):415–419. DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430040077017.
9. Taché Y., Mönnikes H., Bonaz B., Rivier J. Role of CRF in stress-related alterations of gastric and colonic motor function. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;697:233–243. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb49936.x.
10. Harnsberger C.R., Maykel J.A., Alavi K. Postoperative Ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(3):166–170. DOI: 10.1055/s-0038-1677003.
11. Condon R.E., Frantzides C.T., Cowles V.E. et al. Resolution of postoperative ileus in humans. *Ann Surg.* 1986;203(5):574–581. DOI: 10.1097/0000658-198605000-00019.
12. Garcia-Caballero M., Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy. A comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg Endosc.* 1993;7(5):416–419. DOI: 10.1007/BF00311733.
13. Mythen M.G. Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. *Anesth Analg.* 2005;100(1):196–204. DOI: 10.1213/01.ANE.0000139376.45591.17.
14. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Алексеев С.А. Энтеральная недостаточность при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение. Минск: Молодечно; 2001.
15. Deitch E.A. Bacterial translocation: the influence of dietary variables. *Gut.* 1994;35(1 Suppl):S23–27. DOI: 10.1136/gut.35.1\_suppl.s23.
16. De Winter B.Y., Boeckxstaens G.E., De Man J.G. et al. Effect of adrenergic and nitric oxide blockade on experimental ileus in rats. *Br J Pharmacol.* 1997;120(3):464–468. DOI: 10.1038/sj.bjp.0700913.
17. Пономарева А.П., Бельмер С.В., Коваленко А.А. и др. Электромиографическая оценка моторики желудочно-кишечного тракта в педиатрии. В кн.: Материалы X Конгресса детских гастроэнтерологов России. М.; 2003:74.
18. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. Региональная анестезия и лечение боли. 2015;2:29–39.
19. Segelman J., Nygren J. Evidence or eminence in abdominal surgery: recent improvements in perioperative care. *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16615–16619. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16615.
20. Хазина Л.В. Теоретические и практические основы структурно-резонансной терапии. Медицина и высокие технологии. 2015;2:32–38.
21. Евсеев М.А., Фомин В.С., Владыкин А.Л. и др. Применение комплексного консервативного лечения пареза желудочно-кишечного тракта после оперативного вмешательства большого объема. *Анналы хирургии.* 2018;23(3):188–195. DOI: 10.18821/1560-9502-2018-23-3-188-195.
22. Galligan J.J., Furness J.B., Costa M. Migration of the myoelectric complex after interruption of the myenteric plexus: intestinal transection and regeneration of enteric nerves in the guinea pig. *Gastroenterology.* 1989;97(5):1135–1146. DOI: 10.1016/0016-5085(89)91683-1.
23. Панченков Д.Н., Леонов С.Д., Родина А.В. Биоимпедансный анализ в медицине. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2014;58(2):80–86.
24. Грибков Ю.И., Урбанович А.С. Ранняя диагностика и лечение послеоперационного пареза желудочно-кишечного тракта. *Хирургия.* 1992;2:120–123.
25. Синенченко Г.И., Вербицкий В.Г., Колунов А.В. Эндолимфатическая инфузия серотонина адипината в лечении послеоперационного пареза кишечника. *Медицинский вестник МВД.* 2006;2(21):21–23.
26. Бирияльцев В.Н., Бердников А.В., Филиппов В.А., Велиев Н.А. Электрогастроэнтерография в хирургической гастроэнтерологии. Казань: Изд-во Казан. гос. тех. ун-та; 2003.
27. Ревин Г.О. Моторная функция толстой кишки после ствовой ваготомии с пилоропластикой: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
28. Matheus N., Mendoza C., Iceta R. et al. Regulation of serotonin transporter activity by adenosine in intestinal epithelial cells. *Biochem Pharmacol.* 2009;78(9):1198–1204. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.06.006.
29. Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Багненко С.Ф. Неотложная хирургическая гастроэнтерология: руководство для врачей. СПб.: Питер; 2001.
30. Bauer A.J., Boeckxstaens G.E. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16 Suppl 2:54–60. DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00558.x.
31. Van Leeuwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P. et al. Clinical significance of translocation. *Gut.* 1994;35(1 Suppl):S28–34. DOI: 10.1136/gut.35.1\_suppl.s28.
32. Faiz O., Blackburn S.C., Clark J. et al. Laparoscopic and conventional appendectomy in children: outcomes in English hospitals between 1996 and 2006. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(11):1223–1227. DOI: 10.1007/s00383-008-2247-0.
33. Гринберг Я.З. СКЭНАР: построение, физические механизмы, основы эффективности. *Нелекарственная медицина.* 2006;3(4):37–42.
34. Ревенко А.Н. СКЭНАР терапия. Екатеринбург: Филантроп; 2005:7–10, 26–27, 44–46.

## References

1. Galperin Yu.M. Paresis, paralysis and functional intestinal obstruction. M: Meditsina; 1975 (in Russ.).
2. Cherpak B.D. Prevention and treatment of postoperative paresis and paralysis of the alimentary canal: thesis. Kyiv; 1988 (in Russ.).
3. Baker L.W., Webster D.R. Postoperative intestinal motility. An experimental study on dogs. *Br J Surg.* 1968;55(5):374–378. DOI: 10.1002/bjs.1800550511.
4. Klimov P.K. Functional relationships in the digestive system. L.: Nauka; 1976 (in Russ.).
5. Kalf J.C., Schraut W.H., Simmons R.L., Bauer A.J. Surgical manipulation of the gut elicits an intestinal muscularis inflammatory response resulting in postsurgical ileus. *Ann Surg.* 1998;228(5):652–663. DOI: 10.1097/0000658-199811000-00004.
6. Mason R.J., Lipham J., Eckerling G. et al. Gastric electrical stimulation: an alternative surgical therapy for patients with gastroparesis. *Arch Surg.* 2005;140(9):841–846; discussion 847–848. DOI: 10.1001/archsurg.140.9.841.
7. Schwarz N.T., Beer-Stolz D., Simmons R.L., Bauer A.J. Pathogenesis of paralytic ileus: intestinal manipulation opens a transient pathway between the intestinal lumen and the leukocytic infiltrate of the jejunal muscularis. *Ann Surg.* 2002;235(1):31–40. DOI: 10.1097/0000658-200201000-00005.
8. Böhm B., Milsom J.W., Fazio V.W. Postoperative intestinal motility following conventional and laparoscopic intestinal surgery. *Arch Surg.* 1995;130(4):415–419. DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430040077017.
9. Taché Y., Mönnikes H., Bonaz B., Rivier J. Role of CRF in stress-related alterations of gastric and colonic motor function. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;697:233–243. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb49936.x.
10. Harnsberger C.R., Maykel J.A., Alavi K. Postoperative Ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2019;32(3):166–170. DOI: 10.1055/s-0038-1677003.
11. Condon R.E., Frantzides C.T., Cowles V.E. et al. Resolution of postoperative ileus in humans. *Ann Surg.* 1986;203(5):574–581. DOI: 10.1097/0000658-198605000-00019.
12. Garcia-Caballero M., Vara-Thorbeck C. The evolution of postoperative ileus after laparoscopic cholecystectomy. A comparative study with conventional cholecystectomy and sympathetic blockade treatment. *Surg Endosc.* 1993;7(5):416–419. DOI: 10.1007/BF00311733.
13. Mythen M.G. Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. *Anesth Analg.* 2005;100(1):196–204. DOI: 10.1213/01.ANE.0000139376.45591.17.

14. Gain Yu.M., Leonovich S.I., Alekseev S.A. Enteral insufficiency in peritonitis: theoretical and practical aspects, diagnosis and treatment. Minsk: Molodechno; 2001 (in Russ.).
15. Deitch E.A. Bacterial translocation: the influence of dietary variables. *Gut*. 1994;35(1 Suppl):S23–27. DOI: 10.1136/gut.35.1\_suppl.s23.
16. De Winter B.Y., Boeckxstaens G.E., De Man J.G. et al. Effect of adrenergic and nitric blockade on experimental ileus in rats. *Br J Pharmacol*. 1997;120(3):464–468. DOI: 10.1038/sj.bjp.0700913.
17. Ponomareva A.P., Belmer S.V., Kovalenko A.A. Electromyographic evaluation of gastrointestinal motility in pediatrics. In: Materials of the X Congress of Pediatric Gastroenterologists of Russia. M.; 2003:74. (in Russ.).
18. Ovechkin A.M. Postoperative pain: the state of problem and current trends in postoperative analgesia. *Regionarnaya anesteziya i lechenie boli*. 2015;9(2):29–39 (in Russ.).
19. Segelman J., Nygren J. Evidence or eminence in abdominal surgery: recent improvements in perioperative care. *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16615–16619. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16615.
20. Khazina L.V. Theoretical and practical bases of structural-resonance therapy. *Medicine and high technology*. 2015;2:32–38 (in Russ.).
21. Evseev M.A., Fomin V.S., Vladykin A.L. et al. Complex conservative treatment of gastrointestinal paresis after major abdominal surgery. *Russian Journal of Surgery*. 2018;23(3):188–195 (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9502-2018-23-3-188-195.
22. Galligan J.J., Furness J.B., Costa M. Migration of the myoelectric complex after interruption of the myenteric plexus: intestinal transection and regeneration of enteric nerves in the guinea pig. *Gastroenterology*. 1989;97(5):1135–1146. DOI: 10.1016/0016-5085(89)91683-1.
23. Panchenkov D.N., Leonov S.D., Rodin A.V. Bioimpedance analysis in medicine. *Pathological physiology and experimental therapy*. 2014;58(2):80–86 (in Russ.).
24. Gribkov Yu.I., Urbanovich A.S. Early diagnosis and treatment of postoperative paresis of the gastrointestinal tract. *Khirurgiya*. 1992;2:120–123 (in Russ.).
25. Sinenchenko G.I., Verbitsky V.G., Kolunov A.V. Endolymphatic infusion of serotonin adipate in the treatment of postoperative intestinal paresis. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2006;2(21):21–23 (in Russ.).
26. Biryaltsev V.N., Berdnikov A.V., Filippov V.A., Veliyev N.A. Electrogastroenterography in surgical gastroenterology. Kazan; 2003 (in Russ.).
27. Revin G.O. Motor function of the colon after stem vagotomy with pyloroplasty: thesis. St. Petersburg; 2003 (in Russ.).
28. Matheus N., Mendoza C., Iceta R. et al. Regulation of serotonin transporter activity by adenosine in intestinal epithelial cells. *Biochem Pharmacol*. 2009;78(9):1198–1204. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.06.006.
29. Kurygin A.A., Stojko Yu.M., Bagnenko S.F. Urgent surgical gastroenterology: a guide for physicians. SPb.: Piter. 2001 (in Russ.).
30. Bauer A.J., Boeckxstaens G.E. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16 Suppl 2:54–60. DOI: 10.1111/j.1743-3150.2004.00558.x.
31. Van Leeuwen P.A., Boermeester M.A., Houdijk A.P. et al. Clinical significance of translocation. *Gut*. 1994;35(1 Suppl):S28–34. DOI: 10.1136/gut.35.1\_suppl.s28.
32. Faiz O., Blackburn S.C., Clark J. et al. Laparoscopic and conventional appendicectomy in children: outcomes in English hospitals between 1996 and 2006. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(11):1223–1227. DOI: 10.1007/s00383-008-2247-0.
33. Grinberg Ya.Z. SCENAR: construction, physical mechanisms, bases of efficiency. *Nelekarstvennaya meditsina*. 2006;3(4):37–42 (in Russ.).
34. Revenko A.N. SKENAR terapiya. Ekaterinburg: Filantrop; 2005:7–10, 26–27, 44–46 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Пеньковская Ольга Сергеевна** — педиатр, физиотерапевт, заведующая отделением физиотерапии и ЛФК ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0002-8664-4792.

**Барденикова Светлана Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-3428-0843.

**Контактная информация:** Барденикова Светлана Ивановна, e-mail: s\_bard@bk.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 19.08.2022.**

**Поступила после рецензирования 13.09.2022.**

**Принята в печать 06.10.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga S. Pen'kovskaya** — pediatrician, physiotherapist, Head of the Department of Physiotherapy and Therapeutic Exercise, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovskoye-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8664-4792.

**Svetlana I. Bardenikova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3428-0843.

**Contact information:** Svetlana I. Bardenikova, e-mail: s\_bard@bk.ru.

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

**There is no conflict of interests.**

**Received 19.08.2022.**

**Revised 13.09.2022.**

**Accepted 06.10.2022.**

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

Журнал «РМЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль экспансивной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.)]. За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Woman and Child Health”

“Russian Journal of Woman and Child Health” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of obstetrics, gynecology and pediatrics that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).



# РАЗРЫВАЕТ КРУГ БОЛЕЗНЕЙ



Сироп НОРМОМЕД® не только борется с вирусами, но и нормализует иммунитет, а значит, способствует повышению устойчивости к вирусным заболеваниям



ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НОРМОМЕД® № ЛП-004000, РЕГ. УД. № ЛП-004000. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА И ДРУГИХ ОРВИ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ, ЛЕЧЕНИЕ ЛАБИАЛЬНОГО ГЕРПЕСА (HERPES SIMPLEX) В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.