

РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of **Woman and Child Health**

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

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

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



Т. 3, №4
2020



Трибиотик* для нормализации вагинальной микрофлоры¹

- Помогает снизить риск рецидивов БВ и ВВК^{2,3}
- Является антагонистом возбудителей БВ и ВВК^{4,5}
- Способствует восстановлению местного иммунитета и pH^{1,4}

Теперь
с первого дня
противомикробной
терапии БВ**



Узнайте больше на www.lactozinal.ru



Сделано во Франции

реклама

* Трибиотик – сочетание свойств пребиотика (лактоза), пробиотика (*L. casei rhamnosus*), постбиотика (секретируемые *L. casei rhamnosus* вещества).
** Восстановление нормальной микрофлоры влагалища при терапии бактериального вагиноза с первого дня антибактериальной терапии

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лактожиналь® (изм. от 20.04.2020); 2. Манухин И. Б. *Акушерство и гинекология* № 12/2018. С. 104–112; 3. Провоторова Т. В. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014; №4. С. 87–94; 4. Савичева А. М., Рыбина Е. В. *Акушерство и гинекология*. 2014; №7; С. 79-83; 5. Coudeyras S. et al. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2008. Vol. 2008, Article ID 549640, 5 pages.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна

д.м.н., профессор, ФГБОУ 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

EDITORIAL BOARD

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ 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, ФГБОУ 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, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

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

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

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

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. Uрманчеева, 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

PMЖ. Мать и дитя

Т.3, № 4, 2020

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

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

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтыпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 286215

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

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

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

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

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 — 0,340

Свободная цена

Дата выхода в свет

23.12.2020



Russian Journal of Woman and Child Health

Vol.3, N 4, 2020

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

Editor-in-chief

Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor

Janna G. Oganезова

Scientific Editor

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

Vladimir V. Rochev

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str., Moscow,
107023, Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 286215

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.

Instruction for Authors

of "Russian Journal of Woman and Child Health"
are available at <https://wchjournal.com>

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

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

Open price

Date of issue:

December 23, 2020

Содержание

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии

И.О. Боровиков, И.И. Куценко, В.П. Булгакова, Э.Р. Рубина, Х.И. Горринг 221

Клинико-патогенетическое обоснование противоспаечной терапии при аппендикулярно-генитальном синдроме у женщин репродуктивного возраста

В.В. Симрок, И.А. Попова, Д.В. Мельникова 228

ОБЗОРЫ

Питание и нутритивная поддержка во время беременности

Е.И. Кравцова, И.И. Куценко, И.О. Боровиков, С.К. Батмен 233

Практическое значение результатов популяционных исследований единственной артерии пуповины

Ю.В. Трусов, В.А. Крамарский, Н.И. Файзуллина 242

Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику

Е.А. Лукина, А.В. Ледина, С.И. Роговская 248

Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом

И.Ю. Ильина 254

Менопаузальный метаболический синдром и риски назначения менопаузальной гормональной терапии. Пути решения

А.Э. Эседова, Н.Г. Уруджева, И.Ю. Ильина 260

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Прерывание беременности: что мы можем сделать для профилактики?

Дж.К. Ди Ренцо, Ю.Э. Доброхотова, Э.А. Маркова 267

Профилактика и лечение железодефицитной анемии в практике акушера-гинеколога

М.С. Селихова, П.А. Солтыс, Л.С. Калачева 276

СОБЫТИЯ

XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя — 2020».

Инфекции мочевыводящих путей у женщин: что важно знать гинекологам? (Пост-релиз) 282

ПЕДИАТРИЯ

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Приверженность врачей-педиатров иммунопрофилактике инфекционных болезней: современное состояние проблемы

А.А. Гирина, Ф.И. Петровский, А.Л. Заплатников 290

Частота распространения устойчивых к карбапенемам штаммов грамотрицательных бактерий в многопрофильном детском стационаре

Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова, С.М. Блинова, М.П. Кукушкина, С.А. Панова, С.С. Устюгова 295

Тревожные расстройства у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью

Е.А. Корабельникова 302

Фармакоэпидемиологическое исследование применения пробиотиков у детей раннего возраста

Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, И.П. Лобушкова, А.С. Суюндукова, Г.И. Гордиенко, В.Ю. Стешин, Э.Р. Кагирова, Т.Х. Мирзоев, М.А. Мельникова, Н.В. Антипова 309

ОБЗОРЫ

Роль обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатра

Л.С. Старостина 319

Актуальные вопросы лечения внутриклеточных инфекций у детей

М.С. Савенкова, М.П. Савенков 326

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Синдром Толоса — Ханта в педиатрической практике

Е.В. Шишкина, Т.Н. Базилевская, Р.Ф. Изохватова, И.В. Новикова, Ю.В. Панфилова, М.Ю. Галактионова, Д.А. Маисеенко 336

Ангидротическая эктодермальная дисплазия у новорожденного ребенка (клиническое наблюдение)

Н.И. Ахмина, А.В. Никопольская, Е.М. Брагина, О.Н. Жданова, Ж.Л. Чабайдзе 340

Памяти Ефимова М.С. 344

Contents

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ORIGINAL RESEARCH

- Mixed non-specific vaginal infections: the experience with topical therapy**
I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, V.P. Bulgakova,
E.R. Rubinina, Kh.I. Gorrng 221

- Clinical pathogenic basis for anti-adhesive treatment for appendicular-genital syndrome in women of reproductive age**
V.V. Simrok, I.A. Popova, D.V. Mel'nikova 228

REVIEW ARTICLES

- Nutrition and nutritional support during pregnancy**
E.I. Kravtsova, I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, S.K. Batmen 233

- Practice importance of the results of population studies on the single umbilical artery**
Yu.V. Trusov, V.A. Kramarskiy, N.I. Faizullina 242

- Iron-deficiency anemia: a view of hematologist and gynecologist. Optimizing diagnostic and treatment approach**
E.A. Lukina, A.V. Ledina, S.I. Rogovskaya 248

- Specificities of the treatment for polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome**
I.Yu. Il'ina 254

- Menopausal metabolic syndrome and the risks of menopausal hormone therapy: the solutions**
A.E. Esedova, N.G. Urudzheva, I.Yu. Il'ina 260

CLINICAL PRACTICE

- Termination of pregnancy: what can we do for the prevention?**
G.C. Di Renzo, Yu.E. Dobrokhotova, E.A. Markova 267

- Prevention and treatment for iron-deficiency anemia in obstetrical gynecological practice**
M.S. Selikhova, P.A. Soltys, L.S. Kalacheva 276

EVENTS

- 21st All-Russian Science Education Forum "Mother & Child". Urinary tract infections in women: what a gynecologist needs to know? (Post-release)** 282

PEDIATRICS

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

ORIGINAL RESEARCH

- Pediatricians adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases: current state of the problem**
A.A. Girina, F.I. Petrovski, A.L. Zaplatnikov 290

- Incidence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the multidisciplinary pediatric hospital**
L.G. Boronina, E.V. Samatova, S.M. Blinova,
M.P. Kukushkina, S.A. Panova, S.S. Ustyugova 295

- Anxiety disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder**
E.A. Korabel'nikova 302

- Pharmacoepidemiology of the probiotics use in infants**
B.M. Blokhin, A.D. Prokhorova, I.P. Lobushkova,
A.S. Suyundukova, G.I. Gordiyenko, V.Yu. Steshin,
Z.R. Kagirova, T.Kh. Mirzoev, M.A. Melnikova, N.V. Antipova 309

REVIEW ARTICLES

- Vitamin and mineral supply in children: a pediatrician's view**
L.S. Starostina 319

- Topical issues concerning treatment of intracellular bacterial pathogens in children**
M.S. Savenkova, M.P. Savenkov 326

CLINICAL PRACTICE

- Tolosa-Hunt syndrome in pediatric practice**
E.V. Shishkina, T.N. Bazilevskaya, R.F. Izokhvatova,
I.V. Novikova, Yu.V. Panfilova, M.Yu. Galaktionova, D.A. Maiseenko 336

- Anhidrotic ectodermal dysplasia in a newborn: case history**
N.I. Akhmina, A.V. Nikopol'skaya, E.M. Bragina,
O.N. Zhdanova, Zh.L. Chabaidze 340

- In Memory of Efimov M.S.** 344

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227

Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии

И.О. Боровиков, И.И. Куценко, В.П. Булгакова, Э.Р. Рубина, Х.И. Горринг

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: представить опыт местного лечения пациенток со смешанными неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (НИЗВ).

Материал и методы: проведено проспективное исследование, в которое вошли 72 женщины (средний возраст $26,3 \pm 5,5$ года) со смешанными НИЗВ, которые получали лечение препаратом, содержащим метронидазол и миконазол (вагинальные капсулы 1 р/сут на ночь в течение 10 дней) с последующей контаминационной терапией пробиотиком, содержащим культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (интравагинально в течение 14 дней). Оценивали состояние вагинальной микрофлоры методом ПЦР в режиме реального времени с расчетом коэффициентов, отражающих соотношение концентраций *Lactobacillus spp.*, анаэробных микроорганизмов и общего количества условно-патогенной микрофлоры (УПМ), pH среды влагалища, критерии Hay — Ison, чувствительность *Candida spp.* к антимикотикам (стандарты NCCLS). При оценке клеточного состава использовали такие показатели, как количество лейкоцитов, количество эпителиальных клеток, сумма клеток, цитологический коэффициент. Эффективность лечения оценивали через 10 дней и спустя месяц после окончания лечения.

Результаты исследования: результатом лечения стало достоверное снижение выраженности клинических (субъективных и объективных) симптомов НИЗВ, нормализация pH влагалищного секрета, клеточного состава вагинальной жидкости и вагинального микробиоценоза: микроскопическое исследование с оценкой критериев Hay — Ison, ПЦР-диагностика выявили нормализацию лактофлоры, уменьшение порогового количества УПМ и грибов рода *Candida*.

Заключение: представленный опыт локального лечения женщин с НИЗВ с использованием препарата, содержащего метронидазол и миконазол, показал высокую клиническую (96%) и микробиологическую (97,4%) эффективность, безопасность и обусловленную ими удовлетворительную комплаентность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища, деконтаминация, метронидазол, миконазол, вагинальный микробиоценоз, бактериальный дисбиоз.

Для цитирования: Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П. и др. Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):221–227. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227.

Mixed non-specific vaginal infections: the experience with topical therapy

I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, V.P. Bulgakova, E.R. Rubina, Kh.I. Gorrin

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to describe the experience with the topical treatment for mixed non-specific vaginal infections.

Patients and Methods: this prospective study included 72 women (mean age 26.3 ± 5.5 years) with mixed non-specific vaginal infections who received a vaginal capsule containing metronidazole and miconazole (at night for 10 days) followed by a probiotic containing *L. casei rhamnosus Doderleini* (intravaginally for 14 days). Vaginal microbiota was assessed by real-time PCR. The ratios of *Lactobacillus spp.* and anaerobic microbe concentrations and the total amount of opportunistic microflora were calculated. In addition, vaginal pH, Hay/Ison criteria, and the sensitivity of *Candida spp.* to antimycotics (NCCLS standards) were evaluated. When analyzing cellular composition, white blood cell count, epithelial cell count, total cell count, and cytological coefficient were measured. The efficacy was assessed 10 days and 1 month after the treatment.

Results: the treatment resulted in the significant reduction in the clinical (both subjective and objective) symptoms of mixed non-specific vaginal infections, the improvement of vaginal discharge pH and the cellular composition of vaginal discharge and vaginal microbiocenosis. Microscopy with Hay/Ison criteria assessment demonstrated the normalization of *Lactobacillus* count and the reduction in the threshold of opportunistic microflora and *Candida spp.*

Conclusions: our experience with the topical treatment for mixed non-specific vaginal infections using a drug containing metronidazole and miconazole has demonstrated high clinical (96%) and microbiological (97.4%) efficacy and safety as well as good treatment compliance.

KEYWORDS: mixed non-specific vaginal infection, decontamination, metronidazole, miconazole, vaginal microbiocenosis, bacterial dysbiosis.

FOR CITATION: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P. et al. Mixed non-specific vaginal infections: the experience with topical therapy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):221–227. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227.

ВВЕДЕНИЕ

Современная акушерско-гинекологическая практика характеризуется широким распространением вагинальных инфекций неспецифической этиологии (составляют от 30% до 80% от всех воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта); доказано, что неспецифические вагинальные инфекции служат кофактором репликации некоторых вирусов, развития злокачественных поражений генитального тракта, снижения фертильности (снижение рецептивности эндометрия, трубный фактор бесплодия) и осложнения беременности — все это ставит проблему вагинальных неспецифических инфекций в ряд наиболее актуальных [1–4].

В настоящее время воспалительные и невоспалительные инфекции нижних отделов урогенитального тракта оцениваются как полиэтиологические, обусловленные чаще всего ассоциациями условно-патогенной микрофлоры (УПМ), возникающими на фоне нарушений локального гомеостаза с замещением недостаточного количества лактобактерий и последующей реализацией патогенных свойств УПМ [2–7].

Изучению различных вариантов этиологии, патогенеза неспецифических инфекционных заболеваний нижнего отдела генитального тракта у женщин, совершенствованию методов их диагностики и терапии посвящено большое количество научных исследований. Однако даже сейчас отсутствует не только единая стандартизированная тактика ведения этих пациенток, но и единая терминология и классификация. Например, понятие «вагинальный дисбиоз» до сих пор является дискуссионным ввиду многообразия этиологии, вариантов патогенеза и клинической реализации [7]. При этом клиническая картина неспецифических инфекционных заболеваний влагалища (НИЗВ) может варьировать от бессимптомных форм до манифестации в виде хронических белей, дизурических расстройств, диспареунии и др. [8–11].

В настоящее время в гинекологической практике доступно большое количество разнообразных по действию лекарственных средств для лечения НИЗВ, но нерациональное, бесконтрольное назначение антибактериальных препаратов без учета микробиологического портрета пациентки часто снижает их эффективность [12]. На современном этапе основным направлением лечения больных НИЗВ, закрепленным в клинических протоколах, является использование местных или системных лекарственных препаратов с антианаэробным эффектом (в основном препараты клиндамицина и производные имидазола) [1–5, 8–10, 12]. Однако, учитывая, что смешанные НИЗВ часто (в 35–62% случаев) наряду с бактериальной микрофлорой имеют ассоциации с грибковой инфекцией, целесообразно в их терапии включать антимикотические препараты [3, 5, 13–14].

Цель исследования: представить опыт местного лечения пациенток со смешанными НИЗВ препаратом, содержащим метронидазол и миконазол.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное обследование и лечение 72 женщин с диагнозом «Смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» (шифр по МКБ-10: N89. Другие невоспалительные заболевания влагалища; N76.0 Острый вагинит; N76.1 Подострый и хронический

вагинит; B37.3 Кандидоз вульвы и вагины). Обследование проводилось согласно приказу от 12.11.2012 № 572н Министерства здравоохранения Российской Федерации. Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в Протоколе заседания этического комитета по проведению научных исследований ФГБОУ ВО КубГМУ.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- положительные критерии Hay — Ison, ПЦР-детекция *G. vaginalis* и/или *A. vaginae* и других УПМ, ассоциированных с НИЗВ;
- отсутствие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Женщины, включенные в исследование, самостоятельно обратились в женские консультации г. Краснодара для проведения планового медицинского осмотра или с жалобами, характерными для неспецифического вульвовагинита. В течение года до обращения никто из них не получал лечения по данному поводу. Всем пациенткам амбулаторно назначена локальная терапия комплексным препаратом, содержащим метронидазол в дозе 100 мг и миконазол в дозе 100 мг (Гинокапс®), вагинальные капсулы, 1 р/сут на ночь в течение 10 дней. После данной терапии проводилась контаминация лактобактериями (использовали пробиотик, содержащий лиофилизированную культуру лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (10⁸ КОЕ в 1 капсуле), ежедневно интравагинально 1 капсула в течение 14 дней.

Дизайн исследования предусматривал 4 визита: визит 1 — информированное согласие, сбор анамнеза, комплексное обследование и забор биологического материала; визит 2 (3-й день) — оценка результатов исследований, верификация диагноза «Смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища», назначение лечения (Гинокапс® — 10 дней, пробиотик — 14 дней); визит 3 и визит 4 (через 10 дней и через 1 мес. после окончания деконтаминационной и контаминационной терапии соответственно) — оценка эффективности лечения (комплексное клиническое и микроскопическое исследование).

Метронидазол (5-нитроимидазол) — бактерицидный препарат, активен в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis*), облигатных анаэробов (грамотрицательных: *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*; грамположительных: *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.* и факультативных анаэробов, в первую очередь *Gardnerella vaginalis*) и включен в рекомендации IUSTI (2018) по лечению влагалищных выделений в качестве альтернативного варианта терапии бактериального вагиноза [10–11, 13]. Миконазола нитрат обладает фунгицидными и фунгистатическими эффектами, связанными с торможением синтеза эргостерола в оболочке и плазматических мембранах патогенных грибов с нарушением проницаемости клеточной стенки, что вызывает ее гибель [10, 13, 14].

Проведено общеклиническое и бактериоскопическое исследование. Выполняли микроскопию окрашенного по Граму мазка с оценкой вагинального секрета по критериям Hay — Ison: 0-я степень — нет связи с бактериальным вагинозом, определяются только эпителиальные

клетки, отсутствуют лактобактерии, что свидетельствует о недавней терапии антибиотиками; 1-я степень (норма) — преобладают лактобактерии; 2-я степень (промежуточная) — смешанная флора со сниженным количеством лактобактерий и присутствием морфотипов *Gardnerella* или *Mobiluncus*; 3-я степень (бактериальный вагиноз) — преобладают морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*, присутствуют ключевые клетки, небольшое количество (или отсутствие) лактобактерий; 4-я степень — нет связи с бактериальным вагинозом, только грамположительные кокки, отсутствие лактобактерий (флора, соответствующая анаэробному вагинозу). Кроме того, выполнены рН-метрия вагинального содержимого (кольпотест) и ПЦР-детекция для определения УПМ («АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз», ООО «НекстБио», Россия) с расчетом коэффициентов соотношений (КС1, КС2 и КС3) (табл. 1.).

КС1 отражает соотношение концентраций *Lactobacillus spp.* (Lac) и анаэробных микроорганизмов *G. vaginalis* и *A. vaginae* (Gv+Av) и рассчитывается по формуле:

$$КС1 = \lg [\text{ДНК Lac}] - \lg [\text{ДНК (Gv+Av)}].$$

КС2 — соотношение концентраций *Bacteria* (Bac) и *Lactobacillus spp.* (Lac), рассчитывается по формуле:

$$КС2 = \lg [\text{ДНК Bac}] - \lg [\text{ДНК Lac}].$$

КС3 — соотношение концентраций *Bacteria* (Bac) и анаэробных микроорганизмов (Gv+Av), рассчитывается по формуле:

$$КС3 = \lg [\text{ДНК Bac}] - \lg [\text{ДНК (Gv+Av)}].$$

Диагностику инфицированности различными видами *Candida spp.* проводили методами: прямой микроскопии, культуральным с определением чувствительности *Candida spp.* к антимикотикам (набор Fungitest, Sanofi Pasteur, Франция) по стандарту NCCLS.

Для оценки клеточного состава использовали показатели: количество лейкоцитов (КЛ), количество эпителиальных клеток (КЭК), сумма клеток (СК), цитологический коэффициент (ЦК), равный отношению КЛ/КЭК.

Комплаентность оценивали по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски — Грина): комплаентные пациентки набирали 4 балла (2 балла и менее — «неприверженные», 3 балла — «недостаточно приверженные») [15].

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M), средней арифметической ошибки (m) и статистической значимости различий между показателями (p) с учетом достоверной вероятности по критерию Стьюдента — Фишера с использованием программы Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Под наблюдением находились 72 женщины в возрасте 19–42 лет (средний возраст 26,3±5,5 года). Средний возраст менархе составил 11,9±1,3 года, полового дебюта — 17,9±2,1 года. Интервал от возраста менархе до полового дебюта в среднем составил 5,1±1,3 года. Доминирующей гинекологической патологией у наших пациенток являлись заболевания женских половых органов, обусловленные каким-либо инфекционным фактором: эктопия

Таблица 1. Интерпретация результатов ПЦР

Table 1. The interpretation of PCR results

Бактериальный вагиноз Bacterial vaginosis	КС1<0,5 Lac-to-GvAv-ratio<0.05
Бактериальный вагиноз не установлен No bacterial vaginosis	КС1>1 и общее количество ДНК бактерий более 10 ⁶ ГЭ/мл Lac-to-GvAv-ratio >1, the total number of bacterial DNA > 10 ⁶ gEq/ml
Промежуточное состояние микрофлоры Intermediate state of microflora	0,5≤КС1≤1 0.5≤Lac-to-GvAv-ratio≤1
Дисбиоз неуточненной этиологии Dysbiosis of unknown etiology	КС2>1 и КС3>2, любое значение КС1 Bac-to-Lac ratio >1, Bac-to-GvAv-ratio >2, any Lac-to-GvAv-ratio
Снижение степени бактериальной обсемененности Reduction in bacterial content	КС1>1 и снижение общего количества ДНК бактерий Lac-to-GvAv-ratio >1, reduced the total amount of DNA

шейки матки (27,8%, 20/72), хронический эндометрит и сальпингоофорит (в сумме 25%, 18/72). Среди инфекций, передаваемых половым путем, которые были анамнестически зарегистрированы у пациенток, включенных в исследование, преобладали вульвовагинальный кандидоз (64/72; 88,9%), папилломавирусная (56/72; 77,8%) и микоплазменная (18/72; 25,0%) инфекции.

Большинство пациенток предъявляли жалобы на обильные или умеренные выделения с неприятным запахом — 57/72 (79,2%), чаще всего серого творожистого (21/72; 29,2%) или гнойного (27/72; 37,5%) характера.

Субъективные ощущения в виде зуда, жжения наблюдались у большинства обследованных женщин (47/72; 65,2%), жалобы на дизурию и болезненность при половом акте (диспареуния) также предъявляли больше половины пациенток (38/72; 52,8% и 41/72; 56,9% соответственно). Бессимптомное течение наблюдали в 19,4% (14/72) случаев.

Объективная клиническая картина чаще всего соответствовала субъективным жалобам. Клинические признаки вульвовагинита встречались у 100% пациенток, но при этом варьировали в зависимости от преобладания той или иной микрофлоры. Доминирование облигатно-анаэробных бактерий приводило к появлению бело-серых гомогенных, чаще обильных (48/72; 66,7%) выделений со слабой гиперемией слизистой влагалища, положительным аминотестом и щелочным рН вагинального отделяемого (5,0–6,0) в 47,2% (34/72) случаев. Пациентки с преобладанием клиники вульвовагинита, обусловленного факультативно-анаэробными (аэробными) микроорганизмами, чаще имели желто-зеленые обильные сливкообразные (15/72; 20,8%) выделения из половых путей с выраженной воспалительной реакцией слизистой влагалища (20/72; 27,8%), отрицательным аминотестом и смещением рН вагинальных выделений в щелочную сторону (4,6–5,0) — в 22,2% (16/72) случаев. Больные с доминирующей картиной хронического вульвовагинального кандидоза имели чаще бело-серые творожистые (22/72; 30,5%) выделения с образованием пленки, плотно прикрепленной к стенкам влагалища, отеком и очаговой гиперемией слизистой

Таблица 2. Чувствительность грибов рода *Candida spp.* к антимикотикам у пациенток (критерии NCCLS)
Table 2. The sensitivity of *Candida spp.* to antimycotics (NCCLS criteria)

Вид <i>Candida</i> <i>Candida spp.</i>	Антимикотический препарат, мкг/мл / Antimycotic agent, µg/ml				
	кетоназол <i>ketconazole</i>	флуконазол <i>fluconazole</i>	натамицин <i>natamycin</i>	миконазол <i>miconazole</i>	эконазол <i>econazole</i>
<i>C. albicans</i> (n=46)	≤0,115->8,0 (80,5%)	≤0,115->8,0 (42,1%)	0,25->64,0 (37,5%)	≤0,03->16 (97,7%)	≤0,03->16 (98,6%)
<i>C. glabrata</i> (n=7)	16->64 (58,6%)	≤0,125->64 (21,4%)	≤0,115->8 (25,7%)	≤0,03->0,5 (91,4%)	≤0,03->0,5 (92,8%)
<i>C. tropicalis</i> (n=4)	≤0,115->8 (31,6%)	≤0,115->8,0 (26,3%)	0,25->64 (57,9%)	0,06-0,25 (94,7%)	≤0,03->0,5 (100%)
<i>C. parapsilosis</i> (n=5)	≤0,03->16 (75,7%)	0,25->64 (21,6%)	16->64 (29,7%)	0,06->0,5 (91,9%)	≤0,03->1,0 (89,2%)
<i>C. krusei</i> (n=2)	≤0,015->8 (25,0%)	≤0,125->64 (37,5%)	≤0,5->2,0 (25,0%)	≤0,3 (100%)	0,5-16 (87,5%)
<i>C. kefyr</i> (n=1)	0,125-4,0 (75,0%)	≤0,125->64 (50,0%)	0,25->64 (75,0%)	0,125-0,5 (100%)	≤0,5-2,0 (100%)

Примечание. В скобках указана чувствительность.

Note. The sensitivity is indicated in brackets.

(24/72; 33,3%), при этом pH вагинального содержимого в некоторых случаях был смещен в кислую сторону (менее 4,0) (6/72; 8,3%) или имел слабощелочную реакцию (4,6–5,0) (15/72; 20,8%).

У пациенток с НИЗВ выявлено увеличение КЛ до $12,1 \pm 4,8$, КЭК до $14,4 \pm 2,7$ и СК до $26,5 \pm 4,9$, ЦК при этом снижался до $0,8 \pm 0,1$ (это указывает на преобладание эпителиальных клеток в вагинальной жидкости).

Оценка влагалищного секрета по критериям Nau – Ison показала 2-ю (промежуточную) степень у 6/72 (8,3%), 3-ю степень (бактериальный вагиноз) у 41/72 (56,9%) и 4-ю степень (анаэробный вагиноз) у 25/72 (34,7%) женщин.

Исследование с помощью ПЦР в режиме реального времени выявило присутствие в большом титре факультативно-анаэробных бактерий: *G. vaginalis* у 64/72 (88,9%), *A. vaginae* у 59/72 (81,9%), *Mobiluncus spp.* у 45/72 (62,5%), *Bacteroides spp.* у 22/72 (30,5%) и кокковой микрофлоры у 31/72 (43%) женщин. *Mycoplasma hominis* в клинически значимом титре выявлена у 12/72 (16,7%), *Ureaplasma parvum* — у 16/72 (22,2%) женщин.

Комплексная оценка инфицированности *Candida spp.* выявила 63,9% (46/72) случаев, свидетельствуя о том, что в настоящее время наиболее частым этиологическим фактором остается *C. albicans* самостоятельно и в ассоциациях.

Наиболее чувствительной *Candida spp.* оказалась к миконазолу ($95,6 \pm 4,1\%$) и эконазолу ($94,7 \pm 4,8\%$) (табл. 2). Сравнительно часто обнаруживались устойчивые штаммы *Candida spp.* к кетоназолу ($42,3 \pm 2,7\%$), флуконазолу ($66,8 \pm 9,2\%$) и натамицину ($58,2 \pm 2,9\%$). *C. glabrata* ($58,0 \pm 7,4\%$), *C. tropicalis* ($62,1 \pm 9,1\%$) и *C. parapsilosis* ($61,6 \pm 6,8\%$) проявили себя достаточно устойчивыми к современным антимикотикам, и здесь наибольшую эффективность *in vitro* опять же проявили миконазол и эконазол.

Три пациентки на контрольные визиты 3 и 4 не явились, таким образом, оценку эффективности проведенного лечения проводили у 69 пациенток.

Клиническая эффективность. На 10-й день после окончания терапии зарегистрировано снижение выраженности симптомов НИЗВ: вагинальные бели, зуд и жжение в области наружных половых органов исчезли у 67/69 (97,1%) пациенток. Через месяц после окончания терапии 2/69 (2,9%) женщины отмечали наличие патологических обильных выделений из половых путей, зуд и жжение и 1/69 (1,4%) — болезненность при половом акте (рис. 1).

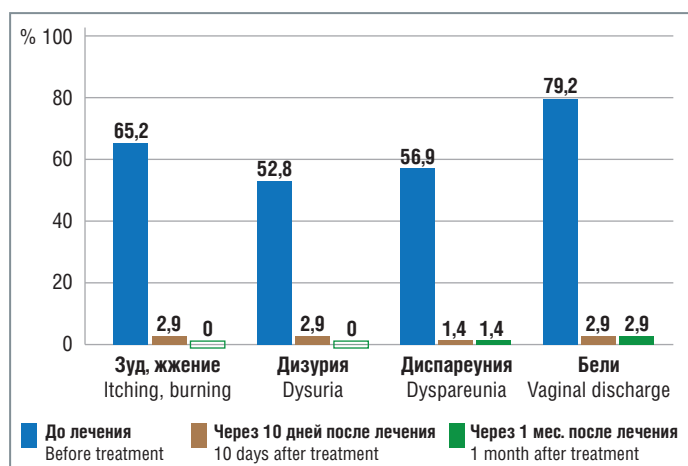


Рис. 1. Динамика жалоб в процессе наблюдения

Fig. 1. The changes in complaints during the follow-up period

Снижение выраженности субъективной симптоматики НИЗВ напрямую коррелировало с данными объективного исследования: отсутствие белей, отечности и гиперемии слизистых влагалища и шейки матки на первом сроке мониторинга (10 дней после окончания комплексной терапии) зарегистрировано у 66/69 (95,6%) женщин, на втором сроке (1 мес.) — у 65/69 (94,2%). Среднее значение pH вагинального секрета через 10 дней после окончания терапии уменьшилось с $6,1 \pm 1,4$ до $3,9 \pm 0,6$ и осталось практически в таких же пределах по прошествии месяца после окончания курса деконтаминационной/контаминационной терапии ($4,0 \pm 0,4$). Положительных аминотестов через 10 дней выявлено не было, а через месяц зарегистрирован лишь 1/69 (2,2%) положительный аминотест.

Как описано выше, количество лейкоцитов при бактериоскопическом исследовании мазков в среднем было $12,1 \pm 4,8$ в поле зрения (табл. 3). На визите 3 среднее количество лейкоцитов составило $5,6 \pm 1,3$ в поле зрения (норма), на визите 4 этот показатель также оставался в пределах физиологической нормы. На фоне снижения лейкоцитарной реакции влагалища в процессе лечения произошло выраженное уменьшение клеток слущенного эпителия (см. табл. 3), что в первую очередь говорит об активации репаративных процессов в данной области.

Микробиологическая эффективность. Оценка микробиологической эффективности лечения смешанных форм НИЗВ выявила повышение концентрации лактобактерий

Таблица 3. Динамика клеточного состава вагинальной жидкости

Table 3. The changes in the cellular composition of vaginal discharge

Показатель Parameter	Срок исследования Period		
	до лечения before treatment	через 10 дней после лечения 10 days after treatment	через 1 мес. после лечения 1 month after treatment
КЛ / WBC count	12,1±4,8	5,6±1,3*	7,8±2,1*
КЭК / Epithelial cell count	14,4±2,7	4,1±1,6*	7,3±2,1*
СК / Total cells	26,5±4,9	9,7±0,9*	12,1±1,3*
ЦК / Cytological coefficient	0,8±0,1	1,4±0,2*	1,2±0,1*

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * статистическая значимость различий по сравнению с показателем до лечения при $p < 0,05$.

Note. Here and in table 4 and table 5 * the significance of differences compared to pre-treatment values, $p < 0.05$.

до нормы у 67/69 (97,1%) женщин. При оценке мазка согласно критериям *Hay – Ison* через 10 дней 1-я степень (норма) диагностирована у 64/69 (92,8%) пациенток, 2-я (промежуточная) — у 4/69 (5,8%), 3-я — у 1/69 (1,4%) женщины. Через месяц после окончания лечения отмечалось некоторое уменьшение количества лактофлоры, при этом распределение по критериям *Hay – Ison* изменилось незначительно: 1-ю степень констатировали у 62/69 (89,8%), 2-ю степень — у 5/69 (7,2%), 3-ю степень — у 2/69 (2,9%) пациенток.

Результаты ПЦР в реальном времени представлены в таблице 4.

На основании полученных значений были рассчитаны коэффициенты соотношений (КС1, КС2 и КС3). До начала лечения КС1 в среднем равнялся 0,45 (КС1 < 0,5 — соотношение концентраций ДНК микроорганизмов соответствует бактериальному вагинозу); КС2 равнялся 1,55, а КС3 — 0,8 (КС2 > 1, КС3 > 2 и любое значение КС1 — соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют дисбиозу неуточненной этиологии) при повышении общего количества ДНК бактерий (табл. 5). То есть вычисленные коэффициенты свидетельствуют о наличии смешанных форм НИЗВ с выраженным снижением лактофлоры и преобладанием анаэробной микрофлоры. Через 10 дней после проведенного лечения КС1 в среднем был равен 3,55 (2,9–4,8) (КС1 > 1 — бактериальный вагиноз не установлен), КС2 — 0,2 (0,1–0,3) (нормальное количество лактобактерий на фоне снижения УПМ), КС3 — 0,8 (0,4–1,0) (преобладание анаэробных микроорганизмов над другой УПМ).

Через 1 мес. КС1 снизился, но не вышел за пределы нормальных значений (КС1 > 1) и составил в среднем 1,1 (0,8–1,5), КС2 увеличился в 3 раза — до 0,65 в среднем, соответствуя норме, и КС3 составил в среднем 0,7. Таким образом, значения коэффициентов показали эффективность предложенной локальной комплексной терапии НИЗВ.

При анализе терапевтической динамики в отношении грибов рода *Candida* выявлено, что на десятидневном сроке мониторинга *C. albicans* продолжала выявляться в клинических концентрациях у 3/69 (4,3%)

Таблица 4. Динамика состава микробиоценоза влагалища

Table 4. The changes in vaginal microbiocenosis composition

Микроорганизм Microbe	Срок исследования Period		
	до лечения before treatment	через 10 дней после лечения 10 days after treatment	через 1 мес. после лечения 1 month after treatment
<i>Lactobacillus spp.</i> , ГЭ/мл / gEq/ml	3,9±1,4	11,1±3,0*	9,1±2,3*
<i>G. vaginalis</i> , ГЭ/мл / gEq/ml	5,3±2,4	1,1±0,2*	2,5±1,2*
<i>A. vaginae</i> , ГЭ/мл / gEq/ml	5,1±2,1	1,2±0,2*	3,6±1,4*
<i>Bacteria</i> , ГЭ/мл / gEq/ml	7,4±1,4	2,4±0,3*	4,9±1,9*

Таблица 5. Динамика значений коэффициентов соотношений ДНК микроорганизмов

Table 5. The changes in the ratios of microbial DNAs

Показатель Parameter	Срок исследования Period		
	до лечения before treatment	через 10 дней после лечения 10 days after treatment	через 1 мес. после лечения 1 month after treatment
КС1 / Lac-to-GvAv-ratio	0,45±0,2	3,55±1,1*	1,1±0,6*
КС2 / Bac-to-Lac ratio	1,55±0,4	0,2±0,1*	0,65±0,3*
КС3 / Bac-to-GvAv-ratio	0,8±0,2	0,9±0,2	0,7±0,2

пациенток, а через месяц — у 5/69 (7,2%). *C. glabrata* и *C. parapsilosis* на этих сроках не выявлены ни у одной пациентки.

Комплаентность. Все пациентки выполняли соответствующие рекомендации по терапии. Местные побочные реакции в виде умеренного жжения и дискомфорта в области половых органов отмечены у 1/69 (1,4%). Системных побочных эффектов не зарегистрировано. Оценка комплаентности по шкале Мориски — Грина, равная 4 баллам, получена у 67/69 (97,1%) пациенток. Нежелательных эффектов ни у кого не отмечено.

Данное исследование показало эффективность локального применения комбинации метронидазола с миконазолом (Гинокапс®) при лечении неспецифических вульвовагинитов, что согласуется с данными других авторов. Так, Ю.Э. Доброхотова и соавт. [13] в исследовании, проведенном в 2018 г., констатировали высокую эффективность этой комбинации лекарственных средств при коррекции дисбиозов влагалища. Также высокую терапевтическую эффективность препарата, содержащего метронидазол с миконазолом, определили В.О. Бицадзе и соавт. [14] — отсутствие симптомов и нормализация лабораторных показателей в группе беременных с бактериальным вагинозом отмечены в 96% наблюдений [14]. При этом как в первом, так и во втором исследовании использовались более высокие дозировки метронидазола (500 и 750 мг в одной дозе препаратов), в нашем же исследовании показано, что даже 100 мг метронидазола обладают высоким терапевтическим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опыт комплексной местной терапии женщин с диагнозом «Смешанное неспецифическое инфекционное заболевание влагалища» с использованием препарата, содержащего по 100 мг метронидазола и миконазола, показал, что препарат имеет высокую клиническую (нивелирование жалоб в среднем на двух сроках мониторинга у 97,1% и объективных симптомов неспецифического воспаления влагалища у 94,9%, т. е. в среднем 96%) и микробиологическую (нормализация лактофлоры у 97,1%, оценка мазка по критериям *Нау — Ison*, соответствующая 1-й и 2-й степени, в среднем на двух сроках мониторинга у 97,8%, уменьшение порогового количества УПМ и грибов рода *Candida*, т. е. в среднем 97,4%) эффективность.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Иннолек» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC «Innolek» for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

- Олина А.А., Метелева Т.А. Современные возможности терапии больных с неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(6):89–94. DOI: 10.17116/rosakush201616689-94.
- Wang Z., Fu L., Xiong Z. et al. Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpatients based on preformed enzymes. Taiwanese J Obstet Gynecol. 2016;55(1):40–44. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.06.012.
- Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Подходы к лечению бактериального вагиноза. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):1–4. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубина Э.Р. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:26–32. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(1):4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
- Рищук С.В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15:3:54–63. DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-54-63.
- Бибнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Савичевой. М.: StatusPraesens; 2016.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. РМЖ. Мать и дитя. 2018;2:48–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33.
- Мурашко А.В., Мурашко А.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. Медицинский совет. 2015;11:80–83.
- Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(6):505–523. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
- Провоторова Т.В. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при

лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища. Акушерство, гинекология и репродукция. 2018;12(2):32–38. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.

13. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.

14. Бицадзе В.О., Радецкая Л.С. Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных. Гинекология. 2016;18(6):56–60.

15. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 2006;24(1):67–74. DOI: 10.12691/ajap-2-5-1.

References

- Olina A.A., Metelev T.A. Modern therapy capabilities for patients with non-specific vaginal infectious diseases. Russian Herald of Obstetrician-Gynecologist. 2016;16(6):89–94 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616689-94.
- Wang Z., Fu L., Xiong Z. et al. Diagnosis and microecological characteristics of aerobic vaginitis in outpatients based on preformed enzymes. Taiwanese J Obstet Gynecol. 2016;55(1):40–44. DOI: 10.1016/j.tjog.2015.06.012.
- Ibrahimova D.M., Dobrohotova J.E. Approaches to treatment of bacterial vaginosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):1–4 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
- Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubina E.R. Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):26–32 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(1):4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
- Rishchuk S.V. Vaginal Dysbiosis: A New Look at the Problem. Gynecology, obstetrics and perinatology. 2016;15:3:54–63 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2016-3-54-63.
- Bebneva T.N., Dobretsova T.A. Mixed vaginal infections: a new ideology. Non-specific vaginal infections in the practice of obstetrician-gynecologist. Newsletter. V.E. Radzinsky, A.M. Savicheva, eds. M.: StatusPraesens; 2016 (in Russ.).
- Pestrikova T.Y., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Knyazeva T.P. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;2(1):48–53. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33 (in Russ.).
- Murashko A.V., Murashko A.A. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. Medical council. 2015;11:80–83 (in Russ.).
- Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am J Obstet Gynecol. 2013;209(6):505–523. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
- Provotorova T.V. Analysis of long-term results of Metrogyl vaginal gel and Metrogyl plus in the treatment of recurrent vaginal biocenosis disorders. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2018;12(2):32–38 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
- Dobrohotova J.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and myconazole in the correction of vaginal dysbiase. RMJ. Mother and child. 2018;1(1):82–87 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
- Bitsadze V.O., Radetskaya L.S. Experience of using the local combination product containing miconazole and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. Gynecology. 2016;18(6):56–60 (in Russ.).
- Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 2006;24(1):67–74. DOI: 10.12691/ajap-2-5-1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Боровиков Игорь Олегович — д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д.4; ORCID iD 0000-0001-8576-1359.

Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д.4; ORCID iD 0000-0003-0938-8286.

Булгакова Вера Павловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д.4; ORCID iD 0000-0002-8388-8644.

Рубинина Эдита Рубеновна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д.4; ORCID iD 0000-0002-7599-2257.

Горринг Хава Израилловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д.4; ORCID iD 0000-0002-4039-5700.

Контактная информация: Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 23.09.2020, поступила после рецензирования 16.10.2020, принята в печать 12.11.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Igor O. Borovikov — *Doct. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8576-1359.

Irina I. Kutsenko — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0938-8286.

Vera P. Bulgakova — postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8388-8644.

Edita R. Rubinina — postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7599-2257.

Khava I. Gorring — postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4039-5700.

Contact information: Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@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 23.09.2020, revised 16.10.2020, accepted 12.11.2020.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-228-232

Клинико-патогенетическое обоснование противоспаечной терапии при аппендикулярно-генитальном синдроме у женщин репродуктивного возраста

В.В. Симрок¹, И.А. Попова², Д.В. Мельникова³¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия²ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», Луганск, Луганская Народная Республика³ООО «МедФормула», Севастополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность пеницилламина в комплексной профилактике перитонеальных спаек в малом тазу при аппендикулярно-генитальном синдроме (АГС) на основании изучения динамики уровня гидроксипролина и основных клинических симптомов воспалительного процесса в малом тазу.

Материал и методы: обследовано 157 женщин репродуктивного возраста с АГС, госпитализированных в гинекологический и хирургический стационары как в ургентном, так и в плановом порядке. Пациентки основной группы, кроме традиционной противовоспалительной терапии или оперативного вмешательства по показаниям, с первых суток получали пеницилламин по 250 мг перорально дважды в сутки в течение месяца; пациентки группы сравнения получали только традиционную противовоспалительную терапию или оперативное лечение по показаниям. С целью неинвазивной оценки спайкообразования у всех пациенток до лечения и через месяц определяли уровень белковосвязанного (БСГ) и свободного (СГ) гидроксипролина. Эффективность предложенной схемы лечения оценивали через месяц наблюдения по динамике уровня гидроксипролина, основных клинических симптомов и ультразвуковой картине.

Результаты исследования: установлено, что на фоне острого воспалительного процесса в малом тазу уровень БСГ и СГ увеличивается более чем в 1,5 раза. Включение пеницилламина в комплексную терапию воспалительных процессов малого таза позволило снизить уровень гидроксипролина практически до уровня у здоровых женщин. Динамика основных клинических симптомов и изменений, выявленных при УЗИ на фоне лечения пеницилламином, была более выраженной, чем при стандартном лечении.

Заключение: применение пеницилламина в комплексном лечении воспалительных процессов малого таза значительно ускоряет исчезновение симптомов заболевания и наступление ремиссии, а также предотвращает образование перитонеальных спаек, что является профилактикой как спаечной болезни, так и бесплодия трубного и перитонеального генеза в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аппендикулярно-генитальный синдром, воспаление, гидроксипролин, пеницилламин, перитонеальные спайки, малый таз, профилактика, спайкообразование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Симрок В.В., Попова И.А., Мельникова Д.В. Клинико-патогенетическое обоснование противоспаечной терапии при аппендикулярно-генитальном синдроме у женщин репродуктивного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):228–232. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-228-232.

Clinical pathogenic basis for anti-adhesive treatment for appendicular-genital syndrome in women of reproductive age

V.V. Simrok¹, I.A. Popova², D.V. Mel'nikova³¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation²St. Luca Lugansk State Medical University, Lugansk, Lugansk People's Republic³LLC "MedFormula", Sevastopol, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy of penicillamine for the complex prevention of pelvic peritoneal adhesions in appendicitis associated with the acute conditions of uterine appendages (appendicular-genital syndrome, AGS) based on the changes in the levels of hydroxyproline and the major clinical symptoms of pelvic inflammatory disease.

Patients and Methods: 157 women of reproductive age with AGS who were urgently or routinely admitted to a gynecological or surgical hospital were examined. Comparison group women were prescribed with conventional anti-inflammatory treatment or surgery as needed. Study group women additionally received penicillamine 250 mg twice daily for a month. Pre- and post-treatment non-invasive assessment of the peritoneal adhesive process was performed by measuring the levels of protein-bound and free hydroxyproline. Treatment efficacy was evaluated after 1 month by the changes in hydroxyproline levels, major clinical symptoms, and ultrasound.

Results: it was demonstrated that pelvic acute inflammatory disease results in > 1.5-fold increase in the levels of protein-bound and free hydroxyproline. Penicillamine as a component of the complex treatment for pelvic inflammatory disease reduces the levels of hydroxyproline to normal ranges. The changes in the major clinical symptoms and ultrasonic findings after penicillamine therapy were more significant compared to the standard treatment.

Conclusions: *penicillamine as a component of the complex treatment for pelvic inflammatory disease significantly accelerates the improvement of symptoms and remission as well as the formation of peritoneal adhesions. This prevents both pelvic adhesive disease and tubal- and peritoneal-factor infertility.*

KEYWORDS: *appendicular-genital syndrome, inflammation, hydroxyproline, penicillamine, pelvic peritoneal adhesions, prevention, adhesion formation.*

FOR CITATION: *Simrok V.V., Popova I.A., Mel'nikova D.V. Clinical pathogenic basis for anti-adhesive treatment for appendicular-genital syndrome in women of reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):228–232. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-228-232.*

ВВЕДЕНИЕ

В практике акушера-гинеколога, как и в практике хирурга, часто встречаются состояния, при которых отмечается одновременное воспалительное поражение аппендикса и придатков матки, носящее название «аппендикулярно-генитальный синдром» (АГС). При этом у каждой 3–4-й женщины возникает нарушение репродуктивной функции. Изучение патогенетических звеньев АГС показало, что гинекологу-хирургу необходимо постоянно помнить о том, что даже при правильной постановке диагноза, выявлении аппендицита и верной лечебной тактике возможно поражение близлежащих яичника и трубы. Известны различные пути инфицирования правых придатков матки при АГС: при непосредственном контакте, по протяжению, интраканаликулярным, гематогенным, лимфогенным, перинеуральным путями [1, 2]. Учитывая такое многообразие патогенетических путей поражения правых придатков матки, приходится признать клиническую необходимость реабилитационных мероприятий при АГС. Однако, принимая во внимание агрессию воспалительного процесса и раннее развитие такого осложнения, как спаечная болезнь, реабилитационные мероприятия необходимо начинать с первых суток манифестации воспалительного процесса.

Многими исследователями доказано, что перитонеальные спайки в малом тазу и брюшной полости развиваются вследствие как оперативных вмешательств, так и воспалительных заболеваний [3]. Исследования последних лет показали, что при воспалительном процессе органов малого таза запускается множество механизмов формирования спаек [4]. Однако, несмотря на более чем 100-летний опыт изучения спаечной болезни, не существует клинических стандартов профилактики спаечной болезни как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде, а также путем фармакологического воздействия [5]. Так, В.А. Самарцев и соавт. [6] представили обзор методов и средств профилактики спаек, объединив их в следующие группы: общие принципы, хирургическое лечение, механические барьеры и фармакологические методы. Большое разнообразие фармакологических методов профилактики спаек указывает на то, что ни один из них не способен в полной мере предупредить образование спаек. В связи с этим актуальным остается поиск высокоэффективного, безопасного и патогенетического метода профилактики формирования перитонеальных спаек в малом тазу у женщин.

Основываясь на ранее полученных данных [7], одним из достоверных методов прогнозирования развития спаек мы считаем изучение состояния метаболитов соединительной ткани, таких как гидроксипролин. Определение отдельных фракций гидроксипролина целесообразно при анализе физиологического и патологического ремоделирования внеклеточного матрикса, оценке адекватности проводимого лечения воспалительных и фиброзно-деструктивных процессов в соединительной ткани человека на основе

исследования метаболизма коллагена, а именно отдельных фракций гидроксипролина при диагностике дегенеративно-дистрофических и воспалительных процессов [8, 9]. Данные метаболиты изучены давно и считаются достаточно вероятными признаками активности процесса и степени дезорганизации соединительной ткани при многих заболеваниях [10]. Гидроксипролин объективно свидетельствует о наличии и количестве коллагена и может служить клиническим индикатором метаболических процессов соединительной ткани. При грануляционно-фиброзных процессах, когда происходит усиленная продукция коллагена, концентрация гидроксипролина в крови повышается [11, 12].

Назначая патогенетически направленную терапию, препятствующую образованию спаек, и оценивая маркеры спаечного процесса, мы сможем влиять на течение этих процессов и предупреждать развитие спаек. Одним из фармакологических средств влияния на процессы спайкообразования является пеницилламин — синтетический препарат, который по структуре может рассматриваться как часть молекулы пенициллина и является диметильным производным аминокислоты цистеина. Препарат оптически активный. Применяется в виде D-формы, так как L-форма и рацемат более токсичны. Основное свойство пеницилламина заключается в его высокой комплексообразовательной активности в отношении ионов металлов. Он связывает главным образом ионы меди, ртути, свинца и железа, а также кальция. Образующиеся комплексы удаляются почками. Кроме того, пеницилламин подавляет синтез коллагена в организме и нормализует соотношение между его растворимыми и нерастворимыми фракциями, способствуя этим торможению склерозирующего процесса в тканях. Под влиянием препарата снижается уровень патологических макроглобулинов, в т. ч. ревматоидного фактора. При приеме внутрь пеницилламин быстро всасывается и длительное время обнаруживается в плазме крови, период полувыведения составляет 24–75 ч. В научной литературе имеются данные значительной давности об эффективности этого препарата как антиспаечного, принимая их неоспоримую достоверность, приводим их здесь. Применение пеницилламина с целью профилактики фибропластических процессов в туберкулезных очагах имело значительный положительный эффект [13]. О возможности применения этого препарата в клинике при различных заболеваниях, его положительных и отрицательных сторонах сообщали А.А. Крель и соавт. [14]. В современной доступной литературе данные о применении пеницилламина в гинекологической практике не представлены.

Цель исследования: оценить эффективность пеницилламина в комплексной профилактике перитонеальных спаек в малом тазу при аппендикулярно-генитальном синдроме (АГС) на основании изучения динамики уровня гидроксипролина и основных клинических симптомов воспалительного процесса в малом тазу.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 157 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с АГС, госпитализированных в гинекологический и хирургический стационары как в ургентном, так и в плановом порядке. Женщины в возрасте от 18 до 25 лет составили 18%, от 26 до 34 лет — 57%, от 35 до 45 лет — 25%. *Критерии включения* в исследование: отсутствие хронического воспалительного и спаечного процесса в малом тазу и брюшной полости, а также объемных образований.

В зависимости от проводимого лечения женщины были разделены на 2 группы. В основной группе (n=79) пациентки с АГС, кроме общепринятых лечебно-профилактических мероприятий традиционной противовоспалительной терапии или оперативного вмешательства по показаниям, с первых суток нахождения в стационаре с целью профилактики образования спаек в малом тазу получали пеницилламин по 250 мг перорально дважды в сутки в течение месяца. Пациентки группы сравнения (n=78) получали только общепринятые лечебно-профилактические мероприятия или оперативное вмешательство по показаниям. Лечебно-профилактические мероприятия у женщин с воспалительными процессами органов малого таза проводили согласно приказу Минздрава России от 12.11.2012 № 572н, фармакотерапия проводилась по общепринятым схемам [15].

Учитывая наличие АГС, аппендэктомию выполняли в присутствии гинеколога, иногда при его ассистенции. Во время операции проводили тщательную ревизию органов малого таза, особенно правых придатков. Всем пациенткам при поступлении проводили клинко-лабораторные и инструментальные исследования согласно стандарту обследования больных с симптомами «острого живота», принятому в клинике. В каждом случае изучали жалобы женщин, акушерско-гинекологический анамнез, данные клинко-лабораторных и инструментальных исследований, в т. ч. бактериоскопического и цитологического. Учитывали заключения смежных специалистов.

Кроме общепринятых клинко-лабораторных исследований, нами также был изучен обмен метаболитов соединительной ткани — содержание белковосвязанного гидроксипролина (БСГ) и свободного гидроксипролина (СГ) в сыворотке крови [8] с целью неинвазивной оценки спайкообразования в малом тазу. Забор крови проводили утром натощак из локтевой вены в течение первых 2–3 сут после поступления в стационар, а также через 30 дней после начала приема пеницилламина. Уровни БСГ и СГ в динамике служили маркерами эффективности применяемой схемы профилактики перитонеального спайкообразования. Каждая

пациентка получала подробную информацию об исследовании и давала информированное согласие на участие в нем.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Microsoft Excel, оценку статистической значимости различий — по критериям Стьюдента и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что на фоне острого воспалительного процесса в малом тазу уровень БСГ и СГ увеличивается более чем в 1,5 раза (табл. 1). На наш взгляд, это связано с тем, что во время манифестации воспалительного процесса в тканях органов малого таза выделяются продукты распада тканей протеинового происхождения, одним из которых является гидроксипролин.

При поступлении в стационар у всех пациенток наблюдались отечность и болезненность тканей органов малого таза, на этом фоне — нарушение смещаемости матки и придатков, значительное укорочение и болезненность боковых сводов влагалища. Все женщины отмечали боль в нижних отделах живота в покое и усиление боли при ходьбе. Результаты сравнительной оценки эффективности проведенного лечения в группах представлены в табл. 2. Включение в комплексную терапию воспалительных процессов малого таза пеницилламина позволило значительно улучшить результаты лечения, и в первую очередь следует отметить увеличение подвижности матки и придатков как непосредственно сразу после лечения, так и через 3 мес. после него. Уменьшение пастозности тканей наступало в 2 раза быстрее при назначении этого препарата, четкость контуров матки при бимануальном исследовании в основной группе определялась на 3–5 дней раньше, чем в группе сравнения. Значительно раньше в основной группе исчезала боль, особенно это касается реперкуссионной боли.

При поступлении в стационар УЗИ показывало увеличение экзогенности, толщины и степени васкуляризации тканей органов малого таза. При этом у всех пациенток регистрировался кровоток низкой или средней резистентности. Контрольное УЗИ органов малого таза показало, что в основной группе через 1 мес. после лечения практически у всех пациенток исчезли акустические тени в дистальном направлении (возможная локализация очагов формирования спаек), что указывает на снижение эхоплотности тканей. В группе сравнения эхокартина через месяц после лечения практически не изменилась. У двух пациенток основной группы, имевших в анамнезе оперативное вхождение в малый таз и наличие глыбчатых конгломератов (зона возможных рубцовых изменений), компактно рас-

Таблица 1. Показатели БСГ и СГ в динамике (M±m)

Table 1. The changes in protein-bound and free hydroxyproline (M±m)

Показатель Parameter	Здоровые женщины Healthy women (n=20)	Основная группа / Study group		Группа сравнения / Comparison group	
		до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
БСГ, мкмоль/л / Protein-bound hydroxyproline, $\mu\text{mole/l}$	56,2±2,4	92,7±1,2*	66,2±0,7	93,1±1,3*	92,1±1,2*
СГ, мкмоль / Free hydroxyproline, $\mu\text{mole/l}$	48,2±3,2	70,2±1,4*	52,2±1,9	68,8±2,4*	66,2±2,1*

Примечание. * Статистическая значимость различий с показателями здоровых женщин при $p<0,05$.

Note. *, significance of differences compared to healthy women at $p<0.05$.

Таблица 2. Динамика основных клинических симптомов у женщин с воспалительным процессом в малом тазу на фоне лечения**Table 2.** The changes in the major clinical symptoms in women with pelvic inflammatory disease after penicillamine treatment

Симптом или признак Symptom or sign	Срок исчезновения, дней Improvement of symptoms, days		Количество пациенток с полным исчезновением симптомов или восстановленной функцией, % % of women with symptom resolution or functional recovery	
	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group
Нарушение нормального анатомического положения женских половых органов Impaired anatomical position of female genitalia	9,2	15,6	80,0	53,3
Нарушение смещаемости матки и придатков Impaired mobility of the uterus and appendages	7,1	13,2	93,3	80,0
Укорочение боковых сводов влагалища Shortened lateral vaginal fornices	3,3	7,5	93,3	80,0
Боль в покое и при ходьбе Pain at rest and while walking	3,6	8,5	100,0	100,0
Пастозность и отечность придатков Edematous appendages	7,2	14,1	100,0	100,0
Болезненность при пальпации придатков Pain upon the palpation of the appendages	7,3	15,0	86,7	86,6

положенных между яичником и маткой, после проведенного лечения значительно снизилась эхоплотность, а сами конгломераты приобрели мелкоочечную форму без четких контуров. Ультразвуковая картина соответствовала клиническому улучшению. Приведенные данные показывают высокую эффективность пеницилламина в лечении как воспалительного процесса органов малого таза, так и спаек.

В связи с тем что в ходе исследования мы использовали стандартную терапевтическую дозу пеницилламина, побочного действия не наблюдалось, что говорит о безопасности этого препарата и удобстве его применения.

Полученные данные указывают на то, что АГС сопровождается грануляционно-фиброзными процессами, и, как следствие, усиленной продукцией коллагена. Назначение пеницилламина позитивно влияет на уровень гидроксипролина, снижая его практически до уровня у здоровых женщин. При этом определение уровня гидроксипролина является клинически значимым в оценке формирования перитонеальных спаек в малом тазу, а пеницилламин выступает профилактическим средством, предупреждающим развитие этого патологического процесса.

Выводы

1. Содержание БСГ и СГ в крови женщин с АГС можно считать прогностическим маркером адгезивного процесса в малом тазу. Выбор пеницилламина для торможения спайкообразования патогенетически обоснован, так как препарат снижает уровень БСГ — показателя спайкообразования при воспалительном процессе.
2. Применение пеницилламина в комплексном лечении воспалительных процессов малого таза значительно ускоряет исчезновение симптомов заболевания и наступление ремиссии.

3. Включение пеницилламина в комплексную противовоспалительную терапию при АГС предотвращает образование перитонеальных спаек, что является профилактикой спаечной болезни и бесплодия как трубного, так и перитонеального генеза в целом.

4. Представленный способ профилактики перитонеальных спаек в малом тазу у женщин является высокоэффективным, безопасным, удобным и простым патогенетически обоснованным методом.

Литература

1. Серегина В.В. Оптимизация лечения больных острыми воспалительными заболеваниями матки и придатков, сочетающимися с острым аппендицитом: дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2008.
2. Миннуллин Р.И. Совершенствование лечебно-диагностической тактики при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и малого таза у женщин репродуктивного возраста: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2016.
3. Луцевич О.Э., Акимов В.П., Ширинский В.Г., Бичев А.А. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017;(10):100–108. DOI: 10.17116/hirurgia201710100-108.
4. Алексеев А.А., Сулима А.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе спаечного процесса в малом тазу у женщин репродуктивного возраста. Медицинский вестник Юга России. 2016;(1):4–14.
5. Attard J.-A.P., Maclean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Can J Surg. 2007;50(4):291–300. PMID: 17897517.
6. Самарцев В.А., Гаврилов В.А., Пушкарев Б.С. и др. Спаечная болезнь брюшной полости: состояние проблемы и современные методы профилактики. Пермский медицинский журнал. 2019;36(3):72–90. DOI: 10.17816/pmj36372%90.
7. Симрок В.В., Еременко М.А. Биохимический скрининг в оценке эффективности противоспаечной терапии при перитонеальных спайках женского таза (ПСЖТ). В сб.: Наука и освіта: Матеріали VI міжнародної науково-практичної конференції. Дніпропетровськ; Одеса — Харків; 2003;5:12–14.

8. Шараев П.Н., Кильдиярова Р.Р., Стрелков Н.С. и др. Соединительная ткань в детском возрасте. 2-е изд. Ижевск: Ижевская государственная медицинская академия; 2009.
9. Туш Е.В., Елисеева Т.И., Халецкая О.В. и др. Маркеры состояния экстрацеллюлярного матрикса и методы их исследования (обзор). Современные технологии в медицине. 2019;11(2):133–149. DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20.
10. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина; 1969.
11. Вахарловский В.Г., Никитина Л.И., Бондарчук А.Н. Применение пенициллина при болезни Вильсона — Коновалова. Клиническая медицина. 1980;1:56–64.
12. Трофимова Т.Н., Панасюк А.Ф., Авдеева Ж.И. Применение D-пенициллина для лечения больных ревматоидным артритом и некоторые механизмы его действия. Терапевтический архив. 1990;1:8–16.
13. Вахмистрова Т.И. Применение D-пенициллина и азатиоприна с преднизолоном при туберкулезе мочевых путей. Нефрология и урология. 1982;2:20–22.
14. Крель А.А., Иванова Т.С. Клиническое применение D-пенициллина, осложнения и возможности их предупреждения. Терапевтический архив. 1977;10:138–144.
15. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Прилепская В.Н., Баранов И.И., ред. Гинекология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. М.: Е-нот; 2020.

References

1. Seregina V.V. Optimization of treatment of patients with acute inflammatory diseases of the uterus and appendages, combined with acute appendicitis: dis. ... cand. med. sci. Kazan; 2008 (in Russ.).
2. Minnullin R.I. Improvement-research of therapeutic and diagnostic tactics for acute surgical diseases of the abdominal and pelvic organs in women of reproductive age: autoref. dis. ... cand. med. sci. SPb.; 2016 (in Russ.).
3. Lutsevich O.E., Akimov V.P., Shirinsky V.G., Bichev A.A. Adhesive disease of the peritoneum: modern view at pathogenesis and treatment. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2017;(10):100–108 (in Russ.). DOI: 10.17116/hirurgia201710100-108.

4. Alekseev A.A., Sulima A.N. Modern concepts of pelvic adhesions' etiology and pathogenesis at reproductive age women. Medical Herald of the South of Russia. 2016;1:4–14 (in Russ.).
5. Attard J.-A.P., Maclean A.R. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. Can J Surg. 2007;50(4):291–300. PMID: 17897517.
6. Camartsev V.A., Gavrilov V.A., Pushkarev B.S. et al. Peritoneal adhesion: state of issue and modern methods of prevention. Perm Medical Journal. 2019;36(3):72–90 (in Russ.). DOI: 10.17816/pmj36372%90.
7. Simrok V.V., Eremenko M.A. Biochemical screening in evaluating the effectiveness of anti-adhesive therapy for peritoneal adhesions of the female pelvis (PAFP). In collection of: Science and education: Materials of the VI international scientific and practical conference. Dnipro; Odessa — Kharkiv; 2003;5:12–14 (in Ukraine).
8. Sharaev P.N., Kildiyarova R.R., Strelkov N.S. and other Connective tissue in childhood. 2nd ed. Izhevsk: Izhevsk State Medical Academy; 2009 (in Russ.).
9. Tush E.V., Eliseeva T.I., Khaletskaya O.V. et al. Extracellular matrix markers and methods for their study (review). Sovremennyye tehnologii v medicine. 2019;11(2):133–149 (in Russ.). DOI: 10.17691/stm2019.11.2.20.
10. Slutsky L.I. Biochemistry of normal and pathologically altered connective tissue. L.: Medicine; 1969 (in Russ.).
11. Vaharlovsky V.G., Nikitina L.I., Bondarchuk A.N. The use of penicillamine in Wilson — Konovalov's disease. Clinical medicine. 1980;1:56–64 (in Russ.).
12. Trofimova T.N., Panasyuk A.F., Avdeeva Zh.I. The use of D-penicillamine for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and some mechanisms of its action. Therapeutic archive. 1990;1:8–16 (in Russ.).
13. Vahmistrova T.I. Application of D-penicillamine and azathioprine with prednisone in tuberculosis of the urinary tract. Nephrology and urology. 1982;2:20–22 (in Russ.).
14. Krel' A.A., Ivanova T.S. Clinical use of D penicillamine, complications and opportunities for their prevention. Therapeutic archive. 1977;10:138–144 (in Russ.).
15. Sukhikh G.T., Serov V.N., Prilepskaya V.N., Baranov I.I., eds. Gynecology. Pharmacotherapy without errors: a guide for physicians. M.: E-noto; 2020 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Симрок Василий Васильевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-2721-715X.

Попова Илона Александровна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»; 340045, Луганская Народная Республика, г. Луганск, квартал 50-летия Оборона Луганска, д. 1Г; ORCID iD 0000-0001-6279-7869.

Мельникова Дарья Васильевна — к.м.н., врач-ординатор ООО «МедФормула»; 299001, Россия, г. Севастополь, просп. Генерала Острякова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7252-9427.

Контактная информация: Симрок Василий Васильевич, e-mail: partus7@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 12.08.2020, поступила после рецензирования 04.09.2020, принята в печать 29.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Vasily V. Simrok — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2721-715X.*

Ilona A. Popova — *assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, St. Luca Lugansk State Medical University; 1G, 50 years of Lugansk Defense quarter, Lugansk, 340045, Lugansk People's Republic; ORCID iD 0000-0001-6279-7869.*

Dar'ya V. Mel'nikova — *Cand. of Sci. (Med.), resident, LLC "MedFormula"; 1, General Ostryakov av., Sevastopol, 299001, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7252-9427.*

Contact information: Vasily V. Simrok, e-mail: partus7@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 12.08.2020, revised 04.09.2020, accepted 29.09.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241

Питание и нутритивная поддержка во время беременности

Е.И. Кравцова, И.И. Куценко, И.О. Боровиков, С.К. Батмен

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Повышенные потребности в питании во время беременности обусловлены возникающими физиологическими изменениями в организме матери и потребностями формирующегося и растущего плода. Они реализуются через многочисленные физиологические адаптации в метаболизме питательных веществ. Физиологическое протекание беременности и адекватное формирование плода невозможны в условиях недостатка питательных веществ, витаминов и микроэлементов. На основании рандомизированных клинических исследований у беременных женщин доказано, что нутритивный дефицит в организме беременной приводит к осложнениям гестационного процесса и ухудшению здоровья новорожденных, а также может объяснять развитие широкого спектра хронических заболеваний у потомства.

Применение пробиотиков решает проблемы функционирования кишечника беременных, а также влияет на эпигенетическое программирование гомеостаза человека, касающееся предрасположенности к дисбиозам, аллергическим заболеваниям и нарушениям липидного и углеводного обмена.

Профилактика витаминной и пробиотической недостаточности на прегравидарном этапе, у беременных и кормящих женщин должна быть направлена на обеспечение полного соответствия между потребностями в витаминах и их поступлением с пищей.

Применение комплексных витаминных препаратов, имеющих в своем составе пробиотики, позволяет скорректировать имеющийся алиментарный дефицит и способствовать благополучному течению беременности и дальнейшему развитию новорожденного.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: питание, здоровье женщины, беременность, витамины, пробиотики, нутритивный дефицит.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кравцова Е.И., Куценко И.И., Боровиков И.О., Батмен С.К. Питание и нутритивная поддержка во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):233–240. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241.

Nutrition and nutritional support during pregnancy

E.I. Kravtsova, I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, S.K. Batmen

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Increased nutrient needs during pregnancy are accounted for by physiological changes in the maternal organism and requirements of the developing and growing baby. They are realized through a number of physiological adaptations in nutrient metabolism. Physiological pregnancy and adequate fetal development are impossible in deficient nutrients, vitamins, and microelements. Randomized clinical trials in pregnant women have demonstrated that nutrient deficiency in the maternal organism results in pregnancy complications and health problems in the newborn but also accounts for a wide range of chronic disorders among the offspring.

Probiotics improve digestive health in pregnant women and affect epigenetic programming of human homeostasis that predisposes to dysbiosis, allergies, and lipid and carbohydrate metabolism disorders.

Prevention of vitamin and probiotic deficiency during pre-pregnancy planning, pregnancy, and breastfeeding focuses on ensuring that vitamin intake from food meets the requirements for these nutrients. Complex vitamin supplements containing probiotics treat alimentary deficiency and contribute to the favorable course of pregnancy and fetal development.

KEYWORDS: nutrition, woman's health, pregnancy, vitamins, probiotics, nutrient deficiency.

FOR CITATION: Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Batmen S.K. Nutrition and nutritional support during pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):233–240. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-233-241.

ВВЕДЕНИЕ

Хорошо сбалансированное питание играет важную роль в поддержании здоровья на протяжении всего жизненного цикла и влияет на функционирование всех систем организма женщины. Повышенные потребности в питании и энергии во время беременности обусловлены возникающими физиологическими изменениями в организме матери и потребностями формирующегося и растущего плода. Нормальное протекание беременности и адекватное формирование плода невозможны в условиях недостатка

питательных веществ, витаминов и микроэлементов [1]. Нутритивный дефицит в организме беременной приводит к осложнениям гестационного процесса и ухудшению здоровья новорожденных, а также объясняет развитие широкого спектра хронических заболеваний у потомства. В соответствии с моделью, выдвинутой D. Barker в 1989 г., вариации в снабжении ребенка питательными веществами изменяют экспрессию генов и программируют аномальное функционирование нескольких ключевых систем, включая иммунную систему, антиоксидантную защиту и воспали-

тельные реакции, формируя предрасположенность к развитию таких соматических заболеваний, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца [2].

НУТРИТИВНЫЙ БАЛАНС ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. РОЛЬ МАКРОНУТРИЕНТОВ

Масштабные эпидемиологические исследования, проведенные в России ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» совместно с Научным центром здоровья детей РАМН, показали определенные нарушения питания населения, в т. ч. среди беременных и кормящих женщин [3].

К факторам, нарушающим нутритивный баланс во время беременности, относят недоедание, в т. ч. анорексию и булимию, ожирение, паритет родов, многоплодие, психологические, социальные, культурные и религиозные факторы, влияющие на режимы и качество питания, соматические заболевания, пищевые аллергии и непереносимость продуктов, патологическую прибавку веса во время беременности [4]. Дополнительными причинами неадекватной обеспеченности витаминами и минеральными веществами являются сниженная пищевая ценность продуктов вследствие использования интенсивных технологий производства, а также несбалансированные рационы питания [4].

Неблагоприятные исходы беременности чаще встречаются у женщин, которые имеют в начале беременности дефицит массы тела или ожирение, по сравнению с беременными, чей вес находится в пределах нормы: индекс массы тела (ИМТ) = 18,5–24,9 кг/м² [5].

Физиологические потребности в энергии для взрослых женщин составляют от 1800 до 3050 ккал/сут. При беременности и грудном вскармливании потребности в энергии увеличиваются в среднем на 15 и 25% соответственно (табл. 1) [6].

Потребность в белке — эволюционно сложившаяся доминанта в питании человека, обеспечивающая оптимальный физиологический уровень поступления незаменимых аминокислот. Дефицит белка в пище во время беременности сопровождается снижением иммунитета у матери и плода, ухудшением ферментативных, гормональных и транспортных функций в организме беременной. Это приводит к увеличению ранних и поздних репродуктивных потерь, развитию критических степеней плацентарной недостаточности и преэклампсии [7–9]. В клиническом протоколе Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) от 28 июня 2016 г. указано, что в период прегравидарной подготовки белковый компонент рациона питания женщины должен составлять не менее 120 г/сут [10]. При этом рекомендуемая при беременности диета должна содержать как минимум 50% белка животного происхождения [11, 12].

Физиологическая потребность в жирах для женского организма составляет в среднем 80 г/сут и при беременности увеличивается на 15–17%. Особое значение для организма женщины, особенно на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и кормления грудью, имеют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Линолевая, арахидоновая, гамма-линоленовая и эйкозодиеновая кислоты входят в структурные элементы клеточных мембран. Образующиеся из них биорегуляторы — эйкозаноиды, и их адекватные взаимоотношения служат одной из основ физиологически протекающей беременности. Физиологиче-

ская потребность в ПНЖК для женского организма составляет до 10% от калорийности суточного рациона [11, 12].

Физиологически энергетическая суточная потребность женского организма должна восполняться углеводами на 50% от суточного рациона. Как избыток, так и недостаток углеводов в пищевом рационе беременной приводят к осложнениям гестационного процесса. К неусвояемым углеводам относятся пищевые волокна, которые практически не перевариваются в толстом кишечнике и при этом благоприятно влияют на пищеварение, микробиоту, усвояемость пищи и своевременную эвакуацию содержимого кишечника. Физиологическая потребность у беременных в пищевых волокнах составляет 20 г/сут [11, 12].

НУТРИТИВНЫЙ БАЛАНС ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ. РОЛЬ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Витамины и минералы необходимы как для здорового развития эмбриона, так и для поддержания нормального функционирования всех систем организма будущей матери. Общеизвестно, что рекомендуемое в РФ потребление витаминов и микроэлементов законодательно закреплено нормами Росздравнадзора (табл. 1). Дефицитарность микронутриентов в организме женщины и неудовлетворение повышенной потребности в витаминах и микроэлементах во время беременности повышают риск пороков развития и вносят значимый вклад в этиологию многочисленных патологий беременности. Существует также неверное суждение о том, что витаминотерапия увеличивает риск рождения крупного плода, однако именно дефицит некоторых витаминов и микроэлементов является причиной инсулинорезистентности, метаболического синдрома, гестационного сахарного диабета, что и приводит к макросомии [13].

Витамин С обеспечивает нормальное структурирование и функционирование соединительной и костной ткани, участвует в остеогенезе как катализатор процесса гидроксирования в молекуле коллагена. Является восстановителем и коферментом многих метаболических процессов, участвует в антиоксидативных процессах человеческого организма, синтезе карнитина, образовании норадrenalина из дофамина и серотонина из триптофана. Аскорбиновая кислота необходима для синтеза кортикостероидов, холецистокинина и окситоцина, обеспечивает всасывание железа и переход фолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую, участвует в функционировании неспецифической системы иммунитета, обеспечивая синтетические процессы, способствующие образованию плазматического белка системы комплемента. Дефицит витамина С, как и его переизбыток, приводит к серьезным осложнениям для здоровья матери и плода вплоть до прерывания беременности [14].

Недостаточность витаминов группы В имеет 70–80% населения России, что обуславливает целесообразность приема препаратов данной группы на прегравидарном этапе, в процессе гестации и во время кормления [15].

Витамин В₁ (тиамин) принимает участие в обмене эстрогенов, способствует адекватному функционированию центральной и периферической нервной системы, контролируя синтез ацетилхолина, регулирует водно-солевой обмен и работу ЖКТ. В составе тиаминфосфата участвует в метаболизме углеводов. Во время беременности на основании интенсификации роста тканей материнского организма и плода увеличивается потребность в его потреблении [16].

Таблица 1. Средняя суточная потребность в пищевых веществах и микронутриентах для женщин
Table 1. Additional energy and nutritional needs for women

Показатели Nutrient	Женщины 18-29 лет (II группа физической активности) Women aged 18-29 years (2nd physical activity group)	Дополнительная потребность Additional needs		Показатели Nutrient	Женщины 18-29 лет (II группа физической активности) Women aged 18-29 years (2nd physical activity group)	Дополнительная потребность Additional needs	
		у беременных (2-я половина) pregnancy (second half)	у кормящих (1-6 мес.) breastfeeding (1-6 months)			у беременных (2-я половина) pregnancy (second half)	у кормящих (1-6 мес.) breastfeeding (1-6 months)
Энергия, ккал Energy, kcal	2200	350	500	Витамин А, мкг рет. экв. Vitamin A, µg RE	900	100	400
Белок, г Protein, g	60-70	30	40	Пантотеновая кислота, мг Pantotenic acid, mg	5,0	1,0	2,0
				в т. ч. животный animal protein, g			
Жиры, г Fat, g	70-75	12	15	Витамин Е, мг ток. экв. Vitamin E, mg α-TE	15	2	4
Углеводы, г Carbohydrates, g	320	30	40	Витамин D, МЕ Vitamin D, IU	10	2,5	2,5
Витамин С, мг Vitamin C, mg	90	10	30	Кальций, мг Calcium, mg	1000,0	300	400
Витамин В₁, мг Vitamin B ₁ , mg	1,5	0,2	0,3	Фосфор, мг Phosphorus, mg	800	200	200
Витамин В₂, мг Vitamin B ₂ , mg	1,8	0,2	0,3	Магний, мг Magnesium, mg	400	50	50
Витамин В₆, мг Vitamin B ₆ , mg	2,0	0,3	0,5	Железо, мг Iron, mg	18	15	15
Ниацин, мг Niacin, mg	20,0	2	3	Цинк, мг Zinc, mg	12	3	3
Витамин В₁₂, мкг Vitamin B ₁₂ , µg	3,0	0,5	0,5	Йод, мкг Iodine, µg	150	70	140
Фолаты, мкг Folate, µg	400,0	200	100	Медь, мг Copper, mg	1,0	6,1	0,4
Биотин, мкг Biotin, µg	50,0	10	10	Марганец, мг Manganese, mg	2,0	0,2	0,8
				Селен, мкг Selenium, µg	55	10	10

Витамин В₂ является катализатором процессов клеточного дыхания, усиливая окислительно-восстановительные процессы в организме, обеспечивает один из этапов синтеза ДНК, регенеративных процессов и ограничивает влияние тератогенных факторов в период беременности [16].

Витамин В₆ в качестве кофермента участвует в метаболических превращениях аминокислот, играет важную роль в белковом обмене и синтезе нейромедиаторов (в частности, триптофана). Является модулятором рецепторных воздействий стероидных гормонов [17].

Фолиевая кислота — важнейший микронутриент в организме человека. По данным когортных исследований, дефицит фолиевой кислоты выявляется у 40–60% жителей России [15]. Дефицит фолатов приводит к нарушению синтеза нуклеиновых кислот и белковых структур и, как следствие, существенно повышает риск возникновения группы врожденных пороков нервной трубки, включающей анэнцефалию, цефалоцеле и *spina bifida*. Прием

400 мкг фолиевой кислоты на этапе прегравидарной подготовки и в течение всего процесса гестации регламентирован ВОЗ для профилактики дефектов развития нервной трубки и фолиеводефицитной анемии [18]. Даже при незначительном дефиците фолатов развивается гипергомоцистеинемия, для которой характерны сосудистые и тромботические осложнения, эндотелиопатия. На этом фоне формируется плацентарная недостаточность, приводящая к репродуктивным потерям, преждевременным родам и гипотрофии плода [19]. При этом, помимо сниженного потребления, фолатная недостаточность может быть обусловлена генетическими причинами. Ген *MTHFR* кодирует аминокислотную последовательность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), играющего ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. МТГФР катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат, который является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования

из гомоцистеина метионина и далее — S-аденозилметионина, за счет которого осуществляется метилирование ДНК. Но так как распространенность гомозиготной формы, ассоциированной с наибольшим риском тромбообразования и гипергомоцистеинемии, в европейских популяциях составляет 5–8%, фолиевая кислота в суточной дозе 400 мкг у большинства женщин адекватно восполняет имеющийся дефицит и корригирует гипергомоцистеинемию [20].

Витамин B₁₂ известен как кофактор в реакциях передачи одноуглеродных групп, участвует в образовании всех эпителиальных клеток, клеток нервной системы и гемопоэза, синтезе миелина, рециркулирует гомоцистеин до метионина, предупреждая гипергомоцистеинемию в условиях дефицита фолиевой кислоты и активности гена МТГФР. Уменьшает риск развития врожденных пороков, нарушений роста плода, осложнений беременности [21].

Биотин или витамин B₇ производится сапрофитной микробиотой кишечника, но для удовлетворения суточной потребности должен поступать в организм в средней дозе 60 мкг, во время беременности и в период кормления грудью суточная потребность возрастает на 30%. Еще больше возрастает потребность в витамине B₇ после антибактериальной терапии, подавляющей рост кишечной микрофлоры. В организме биотин участвует в адекватном функционировании нервной системы, способствует нормальной работе ЖКТ, принимает участие в утилизации глюкозы тканями организма и в глюконеогенезе. Доказано, что при дефиците биотина повышается уровень глюкозы и холестерина, что во время беременности способствует развитию гестационного диабета [22].

Витамин PP принимает участие в обменных процессах, играет роль в метаболизме половых стероидов и может подавлять сократительную функцию беременной матки [23].

Для полноценного насыщения организма витаминами группы В надо учитывать наличие вторичного эндогенного дефицита, т. к. большинство витаминов этой группы в организме подвергаются метаболизму с превращением в активно действующие формы-коферменты. Фолиевая кислота метаболизируется при помощи соответствующих редуктаз в тетрагидрофолиевую кислоту, коферментами редуктаз которых являются производные никотиновой кислоты. Обязательным условием для устранения недостатка пиридоксина служит наличие достаточного количества витамина B₂, в свою очередь, для оптимальной обеспеченности витамином PP нужно достичь адекватной обеспеченности витаминами B₂ и B₆ [22]. Поэтому наиболее предпочтительными для восполнения эндогенного дефицита являются препараты, содержащие весь комплекс витаминов группы В.

Витамин D регулирует кальциевый и фосфорный обмен и принимает участие в процессах остеогенеза, профилируя развитие рахита у плода и новорожденного. В организме витамин D играет роль иммуномодулятора, формируя иммунологическую толерантность при оплодотворении, регулирует ключевые целевые гены, связанные с правильной имплантацией. Также витамин D поддерживает гестацию посредством влияния на метаболизм кальция в миометрии [24].

Низкое содержание в крови витамина D распространено среди женщин репродуктивного возраста и беременных в связи с вегетарианством, сокращением времени пребывания на солнце и алиментарным дефицитом, при этом выраженная связь между низким содержанием холекальцифе-

рола в организме беременных и увеличением количества осложнений во время беременности доказана большим количеством исследований. Дефицит витамина D во время беременности связывают с развитием преэклампсии, гестационного диабета и задержки роста плода [25, 26].

Витамин E обладает антиоксидантными свойствами, поддерживая стабильность эритроцитов и предотвращая их гемолиз, участвует в функционировании яичников, нервной и мышечной ткани, в синтезе коллагена и эластина, обладает иммуномодулирующим действием [17, 22]. Токоферол выполняет в организме функции антиоксиданта и антигипоксанта, стабилизируя митохондриальные мембраны клеток, увеличивая сопряженность окислительного фосфорилирования, образование АТФ и креатинфосфата, контролирует биосинтез убихинона, тем самым повышает устойчивость клеток к гипоксии [27]. Витамин E способствует васкуляризации плаценты за счет стимулирующего влияния на синтез ангиогенных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [28]. Благодаря этим свойствам токоферол всесторонне поддерживает нормальное течение беременности, а недостаток его приводит к ранним репродуктивным потерям и осложнениям гестации. Дефицит витамина E, недополучаемого во время грудного вскармливания от матерей с дефицитарным состоянием, особенно опасен для недоношенных детей, т. к. может индуцировать развитие гемолитической анемии и нарушение функционирования зрительного аппарата [17].

По данным ВОЗ, Международного совета по контролю йододефицитных заболеваний и Детского фонда Организации Объединенных Наций, около 1/3 населения из 130 стран мира, в т. ч. и ряд российских регионов, живут в условиях йодного дефицита [29]. Использование йодированной соли является самым распространенным способом решения проблемы нехватки йода. Беременность вследствие усиленной потери йода с мочой и перехода йода к плоду служит провоцирующим фактором для йододефицитных состояний. Беременность в условиях йододефицита чревата ранними и поздними репродуктивными потерями, формированием врожденных аномалий у плода и йододефицитных состояний плода, нарушающих функциональное формирование мозга новорожденного, вплоть до развития умственной отсталости и кретинизма и врожденных заболеваний щитовидной железы. При этом легкий материнский дефицит данного микронутриента коррелирует с гораздо более выраженным йододефицитом у новорожденного [30]. По этой причине в клиническом протоколе «Прегравидарная подготовка» МАРС [31] всем женщинам, планирующим беременность, рекомендовано получать не менее 150 мкг йода в сутки. Дополнительный прием препаратов йода в периконцепционный период снижает показатели неонатальной и младенческой смертности, оптимизирует психосоматическое развитие детей.

Гестационный дефицит потребления кальция в настоящее время рассматривается не только с позиций угрозы нарушений минерального обмена, костного метаболизма, формирования остеопенического синдрома у матери и плода, но и как один из ведущих факторов риска развития артериальной гипертензии и преэклампсии у беременных [32]. Механизмы развития артериальной гипертензии при недостаточном потреблении кальция заключаются в стимуляции секреции паратгормона или ренина. В результате увеличивается количество внутриклеточного кальция в гладкомышечной оболочке сосудов и возникает вазокон-

стрикция. Адекватное обеспечение кальцием обуславливает снижение секреции паратгормона и уровня внутриклеточного кальция, уменьшая сократимость гладких мышц сосудов, матки, способствует нормализации артериального давления, снижает риск развития преэклампсии и угрозы прерывания беременности [33].

Основной функцией ионов *железа* в составе молекул гемоглобина, миоглобина, системы цитохрома и некоторых окислительных ферментов является транспорт кислорода и участие в процессах тканевого дыхания. Системы гемопротеида цитохрома P450, в состав которых входит железо, необходимы для функционирования иммунной системы и синтеза стероидных гормонов [34]. Достаточного количества железа с пищей не получают 20–40% населения России [15]. Вне беременности у женщины недостаточное поступление, нарушение всасывания или усиленное выделение железа из организма формирует железодефицитные состояния. Повышенные потребности в железе во время беременности приводят к тому, что к финалу беременности почти у всех женщин имеется латентный или явный дефицит железа [35]. Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия приводят к многочисленным осложнениям беременности и к патологии у новорожденного. У беременных с дефицитом железа имеется высокий риск невынашивания, возможны преждевременная отслойка плаценты и задержка внутриутробного развития плода. Новорожденные, выношенные в условиях дефицита железа, имеют склонность к развитию анемии, задержке роста и психомоторного развития, а также к повышенной восприимчивости к инфекциям [36]. ВОЗ рекомендует всем беременным в течение последних двух триместров беременности и кормящим женщинам в первые полгода лактации дополнительно к пищевому рациону получать препараты железа. Результаты Кокрейновского обзора 2015 г. [37], включающие данные 17 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), установили, что применение витаминных комплексов, имеющих в составе фолаты и железо, снижают риски беременных по рождению детей с дефицитом веса на 12%, отставание от гестационного возраста на 10% и уменьшение риска мертворождения на 9%.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Опыт изучения применения *пробиотиков* при заболеваниях и в профилактических целях продемонстрировал эффективность данных препаратов в целом ряде РКИ и метаанализов. В настоящее время целесообразность применения пробиотиков во время беременности можно считать практически доказанной, т. к. по данной проблематике опубликовано значительное количество подтверждающих публикаций [38–41]. Так, в систематическом обзоре канадских авторов обсуждается целесообразность применения пробиотиков на различных сроках беременности для предупреждения диспепсических явлений и констипации [38, 39]. Как известно, положительные эффекты пробиотиков реализуются через три основных механизма. Во-первых, происходит вытеснение или ингибирование роста патогенных микроорганизмов путем непосредственного действия напрямую или через микроорганизмы-комменсалы микробиоты кишечника. Во-вторых, некоторые пробиотики усиливают барьерную функцию эпителия

путем модуляции сигнальных механизмов, что усиливает секрецию слизи или повышает функционирование плотных контактов, представляющих собой запирающие межклеточные контакты, задействованные в сигнальных путях, регулирующих пролиферацию, поляризацию и дифференцировку эпителиальных клеток [40]. В-третьих, большинство пробиотических микроорганизмов модулируют иммунные ответы, при этом осуществляя специфические для определенного штамма местные и системные эффекты. В том числе как возможный механизм взаимодействия изучается связь между пробиотическими бактериями и эпителиальными и иммунными клетками кишечника, контакт через молекулярные структуры, известные как микроорганизм-ассоциированные молекулярные паттерны, которые могут быть распознаны специфическими паттерн-распознающими рецепторами, такими как трансмембранные toll-подобные рецепторы [41]. *L. rhamnosus* HN001TM, принимаемая во время беременности, естественного вскармливания и в период младенчества, снижает частоту возникновения аллергии у детей. Кумулятивная частота положительных кожных проб у детей к 6 году жизни снижается на 31% ($p=0,03$) [42]. Также прием *L. rhamnosus* HN001TM во время беременности, кормления грудью и в период младенчества снижает частоту развития экземы у детей. Кумулятивная частота возникновения экземы в течение 6 лет снижается на 44% ($p=0,001$) [42–44].

L. rhamnosus HN001TM, принимаемая во время беременности, снижает частоту развития гестационного диабета с 22,9% до 7,1% ($p=0,009$) у женщин в возрасте 35 лет и старше и с 87,5% до 0 ($p=0,004$) у женщин с гестационным диабетом в анамнезе [43]. Метаанализ исследований, связанных с включением пробиотиков в рацион беременной женщины, позволяет с уверенностью утверждать, что пробиотики не представляют угрозы для здоровья беременной женщины, плода и новорожденного ребенка [44]. В то же время представленные в ряде работ положительные эффекты пробиотиков в отношении иммунитета, предупреждения ожирения и благоприятное комплексное воздействие на другие органы и системы организма позволяют рекомендовать включение пробиотиков в рацион беременной женщины [45]. Добавление инулина, являющегося пребиотиком, усиливает рост, устойчивость и метаболическую активность *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* и *B. lactis* в толстой кишке [46].

Известно, что лактобактерии обеспечивают защитную функцию кишечника и влагалища, конкурентно вытесняя патогенную микрофлору за счет высокой скорости размножения и наличия генов системы «токсин — антитоксин», что обуславливает их дополнительную устойчивость к стрессорным воздействиям внешней среды. Прямая антимикробная активность лактобактерий связана с продукцией молочной кислоты, перекиси водорода и антибиотикоподобных веществ, таких как лизоцим и бактериоцины. Параллельно лактобактерии обладают способностью к синтезу метаболитов, улучшающих трофику эпителия урогенитального тракта и активизирующих процессы регенерации. Все это в целом профилактирует дисбиотические состояния кишечника и гениталий и связанные с ними осложнения беременности, родов и послеродового периода [47–50].

Следует учитывать, что женщины в детородном возрасте, беременные и осуществляющие грудное вскармливание часто имеют поливитаминовую дефицитарность,

которая требует восполнения не 1–2 микронутриентов, а комплексной дозации витаминов, про- и пребиотиков с целью более полноценного восполнения нужд организма. Физиологичность сочетания нескольких микронутриентов в составе витаминных комплексов обусловлена тем, что обычно в пище витамины присутствуют одновременно и осуществляют межвитаминные функциональные связи. Прием одной дозы комплекса в сутки, обеспечивающей весь комплекс витаминной и пробиотической поддержки, способствует хорошей комплаентности, а их сочетание повышает эффективность усвоения по сравнению с раздельным приемом и поступлением витаминов в организм. Однако в некоторых случаях неудобства или неприятные ощущения, связанные с применением стандартных форм витаминных комплексов (таблетки или капсулы), могут привести к отказу от их приема. Многие пациенты выражают необходимость замены приема таблетки или капсулы на более удобные для применения формы.

Витаминно-минеральный комплекс БиоТоффи Пренаталь имеет форму шоколадного жевательного батончика, что обеспечивает оптимальную комплаентность. Он содержит инулин (природную клетчатку из корня цикория) и полный спектр нутриентов для удовлетворения повышенных пищевых потребностей беременных при суточном однократном приеме. Также стоит отметить, что липидная фракция масла какао обеспечивает надежную защиту для пробиотических микроорганизмов, позволяя сохранить их жизнеспособность и стабильность при хранении продукта и повысить устойчивость к агрессивной среде ЖКТ [51–54]. БиоТоффи Пренаталь обладает приятным вкусом, что может быть по достоинству оценено беременными женщинами. Дополнительными преимуществами являются сбалансированный состав витаминов, минералов и пробиотика, использование в производстве натуральных какао-бобов и отсутствие сахара, красителей, консервантов и ГМО, что оказывает благоприятное действие на формирование здорового плода и минимизирует риски осложнений беременности. Все это позволяет рассматривать БиоТоффи Пренаталь как средство выбора при необходимости рекомендации поливитаминных комплексов для беременных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, существует крайняя необходимость в комплексной профилактике витаминной недостаточности у российских женщин на прегравидарном этапе, у беременных и кормящих женщин. Сочетанное с микронутриентной поддержкой пренатальное применение пребиотиков значительно снижает частоту возникновения дисбиоза, улучшает материнский метаболизм глюкозы, снижает риск осложнений во время беременности, частоту преждевременных родов, увеличивает колонизацию кишечника матери и плода полезной микрофлорой и снижает риски заболеваний у ребенка в будущем.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Бауш Хелс» за предоставленную информацию о продукте БиоТоффи Пренаталь.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC “Bausch Health” for the information on BioTofee Prenatal.

Литература

1. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic disease in later life. London: The Stationery Office; 2011.
2. Barker D.J., Thornburg K.L. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2013;56:511–519. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31829cb9ca.
3. Письмо Минздравсоцразвития РФ от 15.05.2006 № 15–3/691–04 «О рекомендуемых наборах продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3 лет». (Электронный ресурс). URL: <http://docs.cntd.ru/document/902217460>. Дата обращения: 28.04.2020.
4. Вржесинская О.А., Гмошинская М.В., Переверзева О.Г. и др. Оценка обеспеченности витаминами беременных женщин неинвазивными методами. *Фармацевтика. Репродуктивное здоровье*. 2015;3(296):48–50.
5. Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Гестационная прибавка массы тела в зависимости от исходных антропометрических показателей. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(2):40–44. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.040-044.
6. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432–08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.). (Электронный ресурс). URL: <https://base.garant.ru/2168105>. Дата обращения: 28.04.2020.
7. Абатуров А.Е., Мороз М.С. Влияние экзогенных факторов на геномный импринтинг. Влияние диеты и обеспеченности микронутриентами матери на геномный импринтинг потомков. *Здоровье ребенка*. 2016;5(73):170–176. DOI: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78322.
8. Choi S.H., Choi-Kwon S., Kim M.S., Kim J.S. Poor nutrition and alcohol consumption are related to high serum homocysteine level at post-stroke. *Nutrition Research and Practice*. 2015;9(5):503–510. DOI: 10.4162/nrp.2015.9.5.503.
9. Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э., Батурич А.К. и др. Питание женщины в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации. Вопросы современной педиатрии. 2016;6:625–630. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1661.
10. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Питание во время беременности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;25(15):1102–1106.
11. Гмошинская М.В., Коновалова Л.С., Демкина Е.Ю. Питание беременных и кормящих женщин: использование специализированных продуктов. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;5:81–87.
12. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н. и др. Роль алиментарных факторов и ожирения у беременных женщин в развитии акушерской и перинатальной патологии. *Вопросы питания*. 2017;8(4):6–21. DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00055.
13. Сорокина А.В. Крупный плод: мифы и реальность. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(4):86–88.
14. Сокур Т.Н., Дубровина Н.В. Витамины и минералы: значимость приема во время беременности. *Гинекология*. 2015;7(6):27–31.
15. Онищенко Г.Г., Суплотова Л.А., Шаруха Г.В. Профилактика микронутриентной недостаточности в реализации концепции здорового питания. *Здоровье населения и среда обитания*. 2011;3:4–7.
16. Wu G., Imhoff-Kunsch B., Girard A.W. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2012;26(Suppl. 1):4–26. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01291.x.
17. Мунинова К.Т. Витаминно-минеральные комплексы и беременность: известные факты и доказательные данные. *Медицинский совет*. 2016;12:24–33. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-12-24-33.
18. Рекомендации ВОЗ по оказанию дородовой помощи для формирования положительного опыта беременности. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2017 (Электронный ресурс). URL: <http://www.ewna.org/wp-content/uploads/2017/10/recomendatcii-voz-po-okazaniiju-dorodovoj-pomoschi.pdf>. Дата обращения: 30.04.2020.
19. Иругова Э.З., Мидов А.З., Шогенова З.Ж., Сабанова Р.К. Влияние нарушения обмена фолиевой кислоты и витамина В₁₂ на развитие тяжелых врожденных дефектов нервной трубки у плода и патологии беременности. *Проблемы науки*. 2019;1(134):94–97. DOI: 10.20861/2304-2338-2019-134-005.
20. Гринберг Д.А., Белл С. Дж., Гуан Й., Йу Й.-Х. Дополнительный прием фолиевой кислоты и беременность: профилактика дефектов нервной трубки и не только. *Фармацевтика*. 2012;12:1–8.

21. Copp A.J., Stanier P., Greene N.D.E. Neural tube defects: Recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):799–810. DOI: 10.1016/S1474-4422 (13) 70110-8.
22. Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский совет.* 2016;(9):106–114. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.
23. Майоров М.В. Преконцепционная подготовка к беременности. *Провизор.* 2007;16:26–28.
24. Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина.* 2015;86(1):114–120. DOI: 10.1007/s00104-014-2879-7.
25. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита при беременности. *Практическая медицина.* 2017;5(106):18–21.
26. Хашукоева А.З., Савченко Т.Н., Агаева М.И. и др. Дефицит витамина D у женщин репродуктивного возраста, возможности коррекции. *Медицинский совет. Акушерство и гинекология.* 2018;7:18–22.
27. Malta M.B., Carvalhaes M.A., Takito M.Y. et al. Educational intervention regarding diet and physical activity for pregnant women: changes in knowledge and practices among health professionals. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):175. DOI: 10.1186/s12884-016-0957-1.
28. Zingg J.M., Meydani M., Azzi A. α -tocopheryl phosphate — an activated form of vitamin E important for angiogenesis and vasculogenesis? *Biofactors.* 2012;38:24–33. DOI: 10.1002/biof.198.
29. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2007. (Electronic resource). URL: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency. Access date: 30.04.2020.
30. Орлова О.Ю., Пилипенко Т.В., Нилова Л.П., Никулина М.В. Традиционные и перспективные растительные источники йода для обогащения пищевых продуктов. *Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств».* 2015;4:2634.
31. Радзинский В.Е. Предгравидарная подготовка: клинический протокол. М., 2016.
32. Taylor E.N., Curhan G.C. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol.* 2013;190:1255–1259. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.074.
33. Шилин Д.Е. Беременность, лактация и кальций: необоснованные страхи и доказанные успехи (к 100-летию первой публикации). *Медицинский совет.* 2013;8:4–6.
34. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Смирнова А.С. и др. Роль железа в организме человека. *Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. Серия «Медицина».* 2012;24(1024):74–80. DOI: 10.1007/s11825-012-0324-1.
35. Якунина Н.А., Зайдиева З.С. Дефицит железа у беременных, пути профилактики. *Медицинский совет.* 2014;(7):48–53.
36. Ortiz R., Toblli J.E., Romero J.D. et al. Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(11):1347–52. DOI: 10.3109/14767058.2011.599080.
37. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015;11:CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub4.
38. Кайбышева В.О., Никонов Е.Л. Пробиотики с позиции доказательной медицины. *Доказательная гастроэнтерология.* 2019;8(3):45–54. DOI: 10.17116/dokgastro2019803145.
39. Анчева И.А. Функциональное питание при беременности. *Вопросы питания.* 2016;85(4):22–28.
40. Rao R.K., Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci.* 2013;9(2):99–107. DOI: 10.2174/1573401311309020004.
41. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact.* 2011;10(Suppl 1):S17. DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
42. Wickens K., Stanley T.V., Mitchell E.A. et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: Does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy.* 2013;43(9):1048–1057. DOI: 10.1111/cea.12154.
43. 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.
44. Elias J., Bozzo R., Einarson A. Are probiotics safe for using during pregnancy and lactation. *Can Fam Physician.* 2011;57:299–302. PMID: 21402964.
45. Wickens K., Black P.N., Stanley T.V. et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):788–794. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.07.011.
46. Shoaib M., Shehzad A., Omar M. et al. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydr Polym.* 2016;147:444–454. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.04.020.
47. Анкирская А.С. Микроэкология влагалища и профилактика акушерской патологии. *Инфекции и антимикробная терапия.* 1999;1(3):89–91.
48. Ефимов Б.А. Современные методы оценки качественных и количественных показателей микрофлоры кишечника и влагалища. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2002;4:72–78.
49. McLean N.W., Rosenstein I.J. Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. *J Med Microbiol.* 2000;49(6):543–552. DOI: 10.1099/0022-1317-49-6-543.
50. Klimina K.M., Kjasova D.K., Poluektova E.U. et al. Identification and characterization of toxin-antitoxin systems in strains of *Lactobacillus rhamnosus* isolated from humans. *Anaerobe.* 2013;22:82–89. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2013.05.007.
51. Klindt-Toldam S., Larsen S., Saaby L. et al. Survival of *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium lactis* HN019 encapsulated in chocolate during in vitro simulated passage of the upper gastrointestinal tract. *LWT - Food Science and Technology.* 2016;74:404–410. DOI: 10.1016/J.LWT.2016.07.053.
52. Landuyt A. Tipping the balance in favour of chocolate. Why chocolate is proving an ideal carrier for probiotics. *Agro Food Industry Hi-Tech.* 2009;20(3):40–42.
53. Yonejima Y., Hisa K., Kawaguchi M. et al. Lactic acid bacteria-containing chocolate as a practical probiotic product with increased acid tolerance. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology.* 2015;4:773–777. DOI: 10.1016/J.BCAB.2015.09.001.
54. Laličić-Petronijević J., Popov-Raljić J., Obradović D. et al. Viability of probiotic strains *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium lactis* HN019 and their impact on sensory and rheological properties of milk and dark chocolates during storage for 180 days. *Journal of Functional Foods.* 2015;15:541–550. DOI: 10.1016/J.JFF.2015.03.046.

References

- Scientific Advisory Committee on Nutrition. Influence of maternal, fetal and child nutrition on the development of chronic disease in later life. London: The Stationery Office; 2011.
- Barker D.J., Thornburg K.L. The obstetric origins of health for a lifetime. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2013;56:511–519. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31829cb9ca.
- Letter of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 05.15.2006 No. 15–3 / 691–04 «On the recommended food packages for pregnant women, nursing mothers and children under 3 years old.» (Electronic resource). URL: <http://docs.cntd.ru/document/902217460>. Access date: 28.04.2020 (in Russ.).
- Vrzhesinskaya O.A., Gmshinskaya M.V., Pereverzeva O.G. et al. Assessment of vitamin availability in pregnant women by non-invasive methods. *Farmateka. Reproductivnoye zdorov'ye.* 2015;3(296):48–50 (in Russ.).
- Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Shevlyakova T.P. Gestational weight gain depending on the initial anthropometric indicators. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya medicina.* 2017;11(2):40–44 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.040-044.
- Methodical recommendations MP 2.3.1.2432–08 “Norms of physiological requirements for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation” (approved by the chief state sanitary doctor of the Russian Federation on December 18, 2008) (Electronic resource). URL: <https://base.garant.ru/2168105>. Access date: 28.04.2020. (in Russ.).
- Abaturov A.E., Moroz M.S. Influence of exogenous factors on genomic imprinting Influence of diet and mother’s micronutrient supply on genomic imprinting of descendants. *Zdorov'ye rebenka.* 2016;5(73):170–176 (in Russ.). DOI: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78322.

8. Choi S.H., Choi-Kwon S., Kim M.S., Kim J.S. Poor nutrition and alcohol consumption are related to high serum homocysteine level at post-stroke. *Nutrition Research and Practice*. 2015;9(5):503–510. DOI: 10.4162/nrp.2015.9.5.503.
9. Lukoyanova O.L., Borovik T.E., Baturin A.K. et al. A woman's Diet during periods of pregravid preparation, pregnancy and lactation. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2016;6:625–630 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1661.
10. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Nutrition during pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2017;25(15):1102–1106 (in Russ.).
11. Gmoshinskaya M.V., Konovalova L.S., Demkina E. Yu. Nutrition of pregnant and nursing women: the use of specialized products. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011;5:81–87 (in Russ.).
12. Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N. et al. the Role of alimentary factors and obesity in pregnant women in the development of obstetric and perinatal pathology. *Voprosy pitaniya*. 2017;86(4):6–21 (in Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2017-00055.
13. Sorokina A.V. Large fruit: myths and reality. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(4):86–88 (in Russ.).
14. Sokur T.N., Dubrovina N.V. Vitamins and minerals: the significance of reception during pregnancy. *Ginecologiya*. 2015;7(6):27–31 (in Russ.).
15. Onishchenko G.G., Suplotova L.A., Sharukho G.V. Prevention of micronutrient insufficiency in the implementation of the concept of healthy nutrition. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2011;3:4–7 (in Russ.).
16. Wu G., Imhoff-Kunsch B., Girard A.W. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2012;26(Suppl. 1):4–26. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01291.x.
17. Muminova K.T. Vitamin and mineral complexes and pregnancy: known facts and evidence. *Meditsinskiy sovet*. 2016;12:24–33 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-12-24-33.
18. WHO guidelines for prenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2017 (Electronic resource). URL: <http://www.ewna.org/wp-content/uploads/2017/10/recomendacii-voz-po-okazaniju-dorodovoj-pomoschi.pdf>. Access date: 30.04.2020 (in Russ.).
19. Irugova E.Z., Midov A.Z., Shogenova Z. Zh., Sabanova R.K. Influence of folic acid and vitamin B12 metabolism disorders on the development of severe birth defects of the neural tube in the fetus and pregnancy pathology. *Problemy nauki*. 2019;1(134):94–97 (in Russ.). DOI: 10.20861/2304-2338-2019-134-005.
20. Greenberg D.A., Bell S.J., Guan Y., Yu Y.-H. Additional folic acid intake and pregnancy: prevention of neural tube defects and more. *Farmateka*. 2012;12:1–8 (in Russ.).
21. Copp A.J., Stanier P., Greene N.D.E. Neural tube defects: Recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):799–810. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70110-8.
22. Kodentsova V.M. Vitamins and minerals as a factor in the prevention of defects of fetus development and pregnancy complications. *Meditsinskiy sovet*. 2016;9(9):106–114 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.
23. Mayorov M.V. Pre-conception preparation for pregnancy. *Provizor*. 2007;16:26–28 (in Russ.).
24. Maltsev S.V., Rylova N.V. Vitamin D and immunity. *Prakticheskaya meditsina*. 2015;86(1):114–120 (in Russ.). DOI: 10.1007/s00104-014-2879-7.
25. Maltseva L.I., Vasileva E.N., Denisova T.G., Gerasimova L.I. Vitamin D availability and correction of its deficiency during pregnancy. *Prakticheskaya meditsina*. 2017;5(106):18–21 (in Russ.).
26. Khashukoeva A.Z., Savchenko T.N., Agayeva M.I. et al. vitamin D deficiency in women of reproductive age, opportunities for correction. *Meditsinskiy sovet. Akusherstvo i ginekologiya*. 2018;7:18–22 (in Russ.).
27. Malta M.B., Carvalhaes M.A., Takito M.Y. et al. Educational intervention regarding diet and physical activity for pregnant women: changes in knowledge and practices among health professionals. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):175. DOI: 10.1186/s12884-016-0957-1.
28. Zingg J.M., Meydani M., Azzi A. α -tocopheryl phosphate—an activated form of vitamin E important for angiogenesis and vasculogenesis? *Biofactors*. 2012;38:24–33. DOI: 10.1002/biof.198.
29. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2007. (Electronic resource). URL: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency. Access date: 30.04.2020.
30. Orlova O. Yu., Pilipenko T.V., Nilova L.P., Nikulina M.V. Traditional and promising plant sources of iodine for food enrichment. *Nauchnyy zhurnal NIU ITMO. Seriya «Protessy i apparaty pishchevykh proizvodstv»*. 2015;4:2634 (in Russ.).
31. Radzinsky V.E. Pregravid preparation: clinical Protocol. Moscow; 2016 (in Russ.).
32. Taylor E.N., Curhan G.C. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources and risk of symptomatic kidney stones. *J Urol*. 2013;190:1255–1259. DOI: 10.1016/j.juro.2013.03.074.
33. Shilin D.E. Pregnancy, lactation and calcium: unfounded fears and proven success (to the 100th anniversary of the first publication). *Meditsinskiy sovet*. 2013;8:4–6 (in Russ.).
34. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Smirnova A.S. et al. The Role of iron in the human body. *Vestnik KHNU im. V.N. Karazina. Seriya Meditsina*. 2012 24 (1024):74–80 (in Russ.). DOI: 10.1007/s11825-012-0324-1.
35. Yakunina N.A., Zaidieva Z.S. Iron deficiency in pregnant women, ways of prevention. *Meditsinskiy sovet*. 2014;(7):48–53 (in Russ.).
36. Ortiz R., Toblli J.E., Romero J.D. et al. Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(11):1347–52. DOI: 10.3109/14767058.2011.599080.
37. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;11: CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub4.
38. Kaibysheva V.O., Nikonov E.L. Probiotics from the position of evidence-based medicine. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(3):45–54 (in Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro2019803145.
39. Ancheva I.A. Functional nutrition during pregnancy. *Voprosy pitaniya*. 2016;85(4):22–28 (in Russ.).
40. Rao R.K., Samak G. Protection and Restitution of Gut Barrier by Probiotics: Nutritional and Clinical Implications. *Curr Nutr Food Sci*. 2013;9(2):99–107. DOI: 10.2174/1573401311309020004.
41. Wells J.M. Immunomodulatory mechanisms of lactobacilli. *Microb Cell Fact*. 2011;10(Suppl 1):S17. DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S17.
42. Wickens K., Stanley T.V., Mitchell E.A. et al. Early supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 reduces eczema prevalence to 6 years: Does it also reduce atopic sensitization? *Clin Exp Allergy*. 2013;43(9):1048–1057. DOI: 10.1111/cea.12154.
43. 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.
44. Elias J., Bozzo R., Einarson A. Are probiotics safe for using during pregnancy and lactation. *Can Fam Physician*. 2011;57:299–302. PMID: 21402964.
45. Wickens K., Black P.N., Stanley T.V. et al. A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):788–794. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.07.011.
46. Shoaib M., Shehzad A., Omar M. et al. Inulin: Properties, health benefits and food applications. *Carbohydr Polym*. 2016;147:444–454. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.04.020.
47. Ankerskaya A.S. Microecology of the vagina and prevention of obstetric pathology. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya*. 1999;1(3):89–91 (in Russ.).
48. Efimov B.A. Modern methods for evaluating qualitative and quantitative indicators of intestinal and vaginal microflora. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2002;4:72–78 (in Russ.).
49. McLean N.W., Rosenstein I.J. Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. *J Med Microbiol*. 2000;49(6):543–552. DOI: 10.1099/0022-1317-49-6-543.

50. Klimina K.M., Kjasova D.K., Poluektova E.U. et al. Identification and characterization of toxin-antitoxin systems in strains of *Lactobacillus rhamnosus* isolated from humans. *Anaerobe*. 2013;22:82–89. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2013.05.007.

51. Klindt-Toldam S., Larsen S., Saaby L. et al. Survival of *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium lactis* HN019 encapsulated in chocolate during in vitro simulated passage of the upper gastrointestinal tract. *LWT - Food Science and Technology*. 2016;74:404–410. DOI: 10.1016/J.LWT.2016.07.053.

52. Landuyt A. Tipping the balance in favour of chocolate. Why chocolate is proving an ideal carrier for probiotics. *Agro Food Industry Hi-Tech*. 2009;20(3):40–42.

53. Yonejima Y., Hisa K., Kawaguchi M. et al. Lactic acid bacteria-containing chocolate as a practical probiotic product with increased acid tolerance. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2015;4:773–777. DOI: 10.1016/J.BCAB.2015.09.001.

54. Laličić-Petronijević J., Popov-Raljić J., Obradović D. et al. Viability of probiotic strains *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium lactis* HN019 and their impact on sensory and rheological properties of milk and dark chocolates during storage for 180 days. *Journal of Functional Foods*. 2015;15:541–550. DOI:10.1016/J.JFF.2015.03.046.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кравцова Елена Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-8987-7375.

Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-0938-8286.

Боровиков Игорь Олегович — д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-8576-1359.

Батмен Саида Казбековна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-1790-444X.

Контактная информация: Кравцова Елена Иосифовна, e-mail: luzum69@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 06.05.2020, поступила после рецензирования 24.05.2020, принята в печать 10.06.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Elena I. Kravtsova — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8987-7375.

Irina I. Kutsenko — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0938-8286.

Igor' O. Borovikov — *Doct. of Sci. (Med.)*, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8576-1359.

Saida K. Batmen — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1790-444X.

Contact information: Elena I. Kravtsova, e-mail: luzum69@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 06.05.2020, revised 24.05.2020, accepted 10.06.2020.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-242-247

Практическое значение результатов популяционных исследований единственной артерии пуповины

Ю.В. Трусов, В.А. Крамарский, Н.И. Файзуллина

ИГМАПО — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен клиническому значению изолированной единственной артерии пуповины плода (иЕАП). Показано, что она выступает самостоятельным фактором перинатальной смерти. В статье представлены данные о том, что ЕАП сопровождается увеличением риска ручного отделения и выделения последа, гипотонического кровотечения, кюретажа матки после родов. Наиболее тесно иЕАП связана с атрезией/стенозом пищевода и аноректальной области и трисомией 13 и 18, а при отсутствии мальформаций плода — с плевистой или краевой фиксацией пуповины на плаценте. Особо отмечено, что в основу наблюдения за плодом с иЕАП должен быть положен принцип комплексного использования диагностических методов (УЗИ, доплерометрия, кардиотокография) для раннего выявления признаков гипоперфузии плаценты, отставания в развитии и ацидоза плода. Сделаны выводы о том, что необходимым условием оперативного родоразрешения при иЕАП выступает отрицательная динамика церебро-плацентарного отношения /показателей перфузии плаценты и патологический характер кардиотокографии. В самопроизвольных родах целесообразно проводить непрерывный электронный мониторинг фетального сердцебиения плода для своевременной диагностики его неблагополучия, равно как и быть готовыми к профилактике кровотечения у матери и выявлению аномалий развития у плода после его рождения. Управление факторами риска ЕАП сводится к отказу от курения, стабилизации течения сахарного диабета и артериальной гипертензии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: единственная артерия пуповины, мальперфузия, плацента, средняя мозговая артерия, перинатальная смертность, трисомия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Трусов Ю.В., Крамарский В.А., Файзуллина Н.И. Практическое значение результатов популяционных исследований единственной артерии пуповины. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):242–247. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-242-247.

Practice importance of the results of population studies on the single umbilical artery

Yu.V. Trusov, V.A. Kramarskiy, N.I. Faizullina

Irkutsk State Medical Academy of Professional Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses the clinical importance of the isolated single umbilical artery (iSUA). It was demonstrated that iSUA is an independent risk factor for perinatal death. The authors report that iSUA results in higher risk of the manual removal of the placenta, atonic post-partum hemorrhage, and postpartum uterus curettage. iSUA is closely associated with esophageal and anorectal atresia or stenosis and trisomy 13 and trisomy 18. Isolated iSUA (i.e., in the lack of fetal malformations) is associated with the Battledore placenta. It is also emphasized that iSUA fetus should be monitored using an ensemble of diagnostic techniques (ultrasound, Doppler, cardiotocography) for the early recognition of placental hypoperfusion, intrauterine growth restriction, and fetal acidosis. The authors postulate that a worsening of the cerebroplacental ratio or placental perfusion indices as well as abnormal cardiotocography are the indications to C-section in iSUA. In spontaneous delivery, the continuous electronic monitoring of fetal heart beat is recommended for the prompt diagnosis of its impairment, the prevention of maternal hemorrhages, and the detection of fetal abnormalities postnatally. The management of iSUA risk factors includes smoking cessation, the control of diabetes and hypertension.

KEYWORDS: single umbilical artery, malperfusion, placenta, middle cerebral artery, perinatal mortality, trisomy.

FOR CITATION: Trusov Yu.V., Kramarskiy V.A., Faizullina N.I. Practice importance of the results of population studies on the single umbilical artery. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):242–247. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-242-247.

ВВЕДЕНИЕ

Частота единственной артерии пуповины (ЕАП) в акушерской популяции составляет около 1%. Показатель заболеваемости ЕАП зависит от того, какая часть пуповины (до или после анастомоза Хиртля) используется для постановки диагноза, метода исследования пуповины (макро- или микроскопического) и расы. Она существенно

выше среди неправильно сформированных, мертворожденных плодов или спонтанных абортусов, но гораздо ниже у эмбрионов, чем у плодов [1]. В популяционных исследованиях распространенность изолированной ЕАП (иЕАП) колеблется от 0,37% [2] до 0,41% (с подъемом в течение нескольких лет до 0,96%) [3], а общая частота ЕАП составляет 0,44% [2].

В связи с тем что в 3,1% случаев имеет место слияние двух артерий пуповины на протяжении $2,3 \pm 1,6$ см перед местом фиксации пуповины на плаценте, ЕАП должна быть подтверждена ее визуализацией на двух или трех срезах пуповины [4].

Феномен ЕАП может быть следствием аплазии или атрофии другой артерии. Причем второй вариант встречается чаще: тромбоз и аутолиз стенки сосуда сопровождаются воспалительным ответом (инфильтрацией лейкоцитами) в направлении от уцелевших артерии и вены к дегенерирующему сосуду при отсутствии хориоамнионита и анастомоза Хиртля [5].

Цель настоящего обзора: определить практическое значение результатов популяционных исследований иЕАП для предупреждения связанных с ней акушерских и перинатальных осложнений.

Результаты популяционных исследований иЕАП

В канадском популяционном исследовании 725 случаев иЕАП среди 196 752 одноплодных беременностей на сроке более 20 нед. за 23 года было установлено увеличение риска неблагоприятного фетального исхода с 95% доверительным интервалом (ДИ) отношения шансов (ОШ) от 1,09 до 5,94 [2]. Наибольшая величина последнего зарегистрирована для внутриутробной/перинатальной смерти (95% ДИ ОШ 1,97–5,82), которая статистически значимо отличалась от таковой для индуцированной беременностью артериальной гипертензии, кесарева сечения по поводу дистресса плода, преждевременных родов после разрыва плодных оболочек (95% ДИ ОШ 1,09–1,74). Кроме того, определено увеличение риска (95% ДИ ОШ 1,21–5,94) смерти в первый год жизни, гестационного возраста менее 37 нед. или менее 34 нед., массы тела при рождении меньше 3-го перцентиля или меньше 10-го перцентиля, оценки по шкале Апгар ≤ 3 баллов на 1-й мин или на 5-й мин жизни ребенка, интенсивной неонатологической помощи, слабости родовой деятельности, индукции в роды, кесарева сечения, плацентарных аномалий, амниоцентеза, многоводия, гестационного сахарного диабета.

В норвежском популяционном исследовании 3777 случаев иЕАП среди 918 933 одноплодных беременностей на сроке от 16 нед. до 45 нед. за 16 лет 95% ДИ ОШ неблагоприятных фетальных исходов составил 1,1–6,7 [3]. Наибольшее увеличение риска среди последних отмечено для внутриутробной/перинатальной смерти (95% ДИ ОШ 4,3–6,7), который статистически значимо отличался от такового спонтанных преждевременных родов, преждевременных родов после разрыва плодных оболочек, интенсивной неонатологической помощи, массы тела при рождении ниже 5-го перцентиля, кесарева сечения (95% ДИ ОШ 1,1–1,9). Масса плода выше 95-го перцентиля, масса плаценты выше 95-го перцентиля, длина пуповины меньше 5-го перцентиля, преэклампсия не были связаны с иЕАП.

В представленных популяционных исследованиях главными неблагоприятными исходами для плода выступали внутриутробная и перинатальная смерть. Следует подчеркнуть, что мощность исследования в Норвегии превышает таковую в Канаде в 5 раз. В обоих исследованиях изучались сходные или одинаковые фетальные исходы: преждевременные роды и недоношенность/незрелость, необходимость интенсивной неонатологической помощи

для выживания ребенка, родоразрешение путем кесарева сечения, масса тела при рождении ниже 5-го и 3-го/10-го перцентиля. Причем при сохранении сопоставимости величин 95% ДИ ОШ по указанным исходам они находятся в отношении непересекающихся множеств с 95% ДИ ОШ внутриматочной/перинатальной смерти. Другими словами, при увеличении мощности исследования увеличение риска внутриутробной и перинатальной смерти плода уже статистически значимо отличается от всех остальных фетальных исходов. По отношению к последним первое выступает как увеличение риска неблагоприятного исхода более высокого уровня за счет увеличения уровня значимости связи с иЕАП.

С другой стороны, обращает на себя внимание тот факт, что увеличение вероятности такого исхода беременности при иЕАП, как достоверное увеличение риска индуцированной беременностью гипертензии (95% ДИ ОШ 1,09–1,7), которое наблюдалось в Канаде, становится незначимым при комбинации его с клинически значимой протеинурией в Норвегии (95% ДИ ОШ 0,8–1,6).

Таким образом, по результатам представленных популяционных исследований наибольшее увеличение риска при иЕАП характерно для внутриутробной и перинатальной смерти, наименьшее — для замедления развития и недоношенности плода, возможности быть рожденным путем кесарева сечения, потребности ребенка в интенсивной неонатологической помощи.

Для удобства восприятия и наглядности результаты исследования [3] мы конвертировали в порядковую шкалу. Для этого 95% ДИ увеличения риска неблагоприятного исхода беременности для плода от 1,1 до 6,7 разделили на три равные части (низкое при 1,1–2,96, умеренное при 2,97–4,82, высокое при 4,83–6,7). При нахождении 95% ДИ увеличения риска какого-либо неблагоприятного фетального исхода на двух уровнях его принадлежность к одному из них устанавливали тогда, когда на нем находилась большая часть 95% ДИ.

В группу *низкого* (в среднем двукратного) увеличения риска неблагоприятного исхода беременности для ребенка попали спонтанные преждевременные роды, преждевременные роды после разрыва плодных оболочек, интенсивная неонатологическая помощь, масса тела при рождении ниже 5-го перцентиля, кесарево сечение, оценка меньше 7 баллов по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ребенка, масса плаценты меньше 5-го перцентиля и длина пуповины больше 95-го перцентиля, краевая фиксация пуповины на плаценте, предлежание и отслойка плаценты, кюретаж после родов, истинный узел пуповины и кровотечение более 500 мл после родов. В группу *умеренного* (в среднем трехкратного) увеличения риска неблагоприятного фетального исхода вошли плевистая фиксация пуповины, ручное отделение и выделение последа. В группе *высокого* (в среднем пятикратного) увеличения риска неблагоприятного фетального исхода оказались внутриутробная и перинатальная смерть ребенка. При последующей беременности определена статистическая значимость увеличения риска повторения иЕАП и краевой фиксации пуповины на плаценте.

Результаты двух наиболее крупных популяционных исследований неблагоприятных фетальных исходов при иЕАП позволяют сделать вывод о том, что последняя выступает самостоятельным фактором гибели плода/новорожденного. Кроме того, с помощью множественной

логистической регрессии с контролем кофундинг-эффекта было показано, что иЕАП является независимым фактором увеличения риска задержки развития и маленького к сроку гестации плода, его очень раннего преждевременного рождения [6]. Отсюда следует, что плоды с иЕАП требуют тщательного контроля их развития и состояния.

При отсутствии клинических рекомендаций по ведению беременности и родов при иЕАП наиболее близкими по цели наблюдения за плодом выступают таковые при замедлении развития плода (ЗРП), которое занимает лидирующее место среди факторов, приводящих к мертворождению [7], в 5,4% случаев выступая причиной перинатальной смертности, особенно на сроке 28–31 нед. беременности [8]. Причем в рандомизированных контролируемых исследованиях недостаточно данных, позволяющих получить информацию о наилучших схемах наблюдения за плодом, отстающим в развитии [9]. Кроме того, используемые для этого методы, режим наблюдения и сроки родоразрешения отличаются в сообществах акушеров-гинекологов разных стран [10]. В связи с этим при отсутствии российских федеральных и региональных клинических рекомендаций по наблюдению за плодом, отстающим в развитии, каждый врач своей практической работы в праве выбрать позицию любого из них.

Исходя из личных предпочтений, в своей работе мы используем рекомендации наблюдения за плодом, у которого повышен риск внутриутробной смерти в 8 раз [11] (больше такового при иЕАП), принятые Немецким обществом гинекологии и акушерства и основанные не только на фактических данных, но и на максимальном консенсусе экспертов, когда 95% из них согласны с выбором результатов исследований, на которых они основаны [12].

В связи с тем что ни один отдельно взятый метод мониторинга не обеспечивает достоверного неблагоприятного фетального прогноза, рекомендуется сочетание различных диагностических процедур: клиническое обследование, сонография (фетометрия и оценка амниотической жидкости), доплерометрия (пуповинная и средняя мозговая артерии, церебро-плацентарное отношение — ЦПО), кардиотокография (КТГ), в т. ч. анализ Dawes — Redman, биофизический профиль. Прогностическая ценность доплерометрии скорости кровотока (ДСК) в маточных артериях в III триместре беременности неясна. ДСК в аорте плода, пуповинной и нижней полой венах в настоящее время рекомендуется только в том случае, если она проводится в рамках научных исследований, поскольку доказательств ее полезности по-прежнему недостаточно [12].

Следует проводить клинический мониторинг состояния матери для выявления ранних признаков преэклампсии при ЗРП, вызванном плацентарной недостаточностью [12]. При этом иЕАП, независимо от наличия или отсутствия ЗРП, выступает фактором увеличения риска его перинатальной гибели. В связи с этим клинический мониторинг состояния плода посредством измерения высоты дна матки и аускультации сердцебиения плода должен сочетаться с выявлением других нозологических форм и патологических синдромов, которые способствуют нарушению не только маточно-плацентарного, но и фетально-плацентарного кровотока, особенно при плевистой фиксации пуповины и отслойке нормально расположенной плаценты, выступающих как факторами риска ЗРП [9], так и неблагоприятными фетальными исходами при иЕАП [3].

Серия сонографических исследований с проведением фетометрии и оценкой объема околоплодных вод по их самому глубокому карману с интервалом не менее 2 нед. должна сопровождать развитие плода не только при подозрении на ЗРП [12], но и при иЕАП.

Принимая во внимание то, что результаты ДСК в артерии пуповины (АП) связаны с неблагоприятным или благоприятным фетальным исходом при ЗРП, соответственно когда выявляется нулевой диастолический/отрицательный (реверсный) или нормальный кровоток, при нормальных результатах ДСК в АП достаточно повторных контрольных сканирований каждые 2 нед., а при патологических результатах, когда имеют место пульсационный индекс (ПИ) >95-го перцентиля или реверсный кровоток, контроль следует проводить не реже одного раза в неделю. В последнем случае дополнительно необходима ДСК средней мозговой артерии (СМА) и венозного протока (ВП). ПИ СМА <5-го перцентиля увеличивает риск кесарева сечения и плохого перинатального исхода. С последним также связано низкое ЦПО, равное частному от деления ПИ СМА на ПИ АП. Отсутствие или обратный кровоток при ДСК в ВП указывает на выраженную ацидемию и риск смерти плода [12].

Следует подчеркнуть, что ЦПО используется как инструмент оценки состояния плода в III триместре — как маленького, так и соответствующего сроку гестации, независимо от результатов отдельных измерений ПИ АП и ПИ СМА. Причем уменьшение ЦПО связано с более низким гестационным возрастом и низкой массой тела при рождении, с более высокой частотой кесарева сечения при дистрессе плода при родах, оценкой по шкале Апгар на 5-й мин жизни ребенка менее 7 баллов, ацидозом новорожденных, госпитализацией в отделение интенсивной неонатологической помощи, неблагоприятными исходами у новорожденных и перинатальной смертью [13]. Именно эти исходы имеют место при иЕАП [2, 3], поэтому ЦПО можно признать определяющим в оценке состояния плода при иЕАП в III триместре беременности.

Корреляция ЦПО и рН пуповинной крови плода оказалась более выраженной при сравнении с корреляцией ЦПО и низкой массы плода при рождении. У плодов, соответствующих сроку гестации, с низким и нормальным ЦПО установлены значения рН крови пуповины соответственно более низкие у первых относительно вторых. Причем при рождении в срок и досрочно наблюдалась соответственно слабая и сильная корреляция неблагоприятных исходов и массы плода [14]. В последнем случае у плодов определялись ПИ СМА и ПИ АП, непосредственно связанные с их перинатальной смертностью и заболеваемостью [15]. В гестационном возрасте до 32 нед. результат измерения ДСК СМА имел чувствительность 95,5% и прогностическую ценность отрицательного результата 97,7% для основных неблагоприятных перинатальных исходов, включающих внутриутробную и неонатальную смерть, неврологические осложнения и некротический энтероколит. Однако среди плодов старше 36 нед. с неблагоприятными исходами только в 44% случаев прослеживался ПИ СМА меньше 5-го перцентиля. Причем независимо от гестационного возраста при перераспределении кровотока в головной мозг были равномерно представлены нормальные и ненормальные (>95-го перцентиля) ПИ АП [16]. Патологическое снижение ЦПО опережает таковое ПИ СМА и может быть стандартизировано как 0,6765 MOM (multiple of median, степень отклонения уровня числового признака от медианы) для заданного

срока беременности с целью помочь в идентификации плацентарной недостаточности, гипоксии и ЗРП [17].

Проведено исследование плодов старше 34 нед. за 7 дней до родов с предполагаемой массой к сроку гестации <10-го перцентиля (подтвержденной после рождения) при нормальных результатах ДСК АП. Плоды были разделены на группы по наличию и отсутствию патоморфологических признаков мальперфузии/воспаления плаценты, которые не отличались по частоте индукции в роды, массе и гестационному возрасту плодов и плацент. Оказалось, что при сопоставимых средних величинах ПИ СМА и ПИ ЦПО уменьшение их величины меньше 5-го перцентиля, увеличение среднего ПИ маточных артерий больше 95-го перцентиля, снижение нормализованной скорости кровотока в вене пуповины меньше 5-го перцентиля оказались характерными для мальперфузии плаценты (материнской в 64,5% и фетальной в 15,5%) и ее воспаления (в 20%) [18].

Для комплексного мониторинга состояния плода, отстающего в развитии, используется КТГ, но исследование биофизического профиля нецелесообразно [12]. Патологические паттерны КТГ становятся вместе с такими признаками плацентарной гипоперфузии, как повышение среднего ПИ и снижение фетального кровотока в ВП, у плодов с нормальной предполагаемой массой тела показаниями для проведения родоразрешения [18].

В результате анализа накопленных в литературе данных по использованию ультразвуковой фетометрии и ДСК в сосудах плода и матери стало очевидным, что снижение ЦПО в большей степени связано с ацидозом плода, опережает снижение ПИ СМА, независимо от наличия или отсутствия ЗРП. Они вместе с показателями снижения скорости кровотока в ВП и маточных артериях при предполагаемой массе плода <10-го перцентиля в гестационном возрасте >34 нед. свидетельствуют в пользу материнской/фетальной мальперфузии или воспаления плаценты. Дополняют этот комплекс показателей паттерны КТГ и результаты оценки объема околоплодной жидкости, которые имеют самостоятельное значение как предикторы фетального исхода, а также поздние клинические эквиваленты патологии фетоплацентарного комплекса. Исключать из обследования плода ДСК ВП нецелесообразно, равно как пренебрегать использованием модифицированного биофизического профиля плода, успешность использования которого была продемонстрирована при ЗРП с 28 нед. беременности: в прогнозировании перинатального исхода (по шкале Апгар на 5-й мин жизни ребенка <7 баллов) он был лучше ЦПО с чувствительностью 94,7%, специфичностью 52%, прогностической ценностью отрицательного результата (ПЦОР) 96,5%, также опередив по чувствительности и ПЦОР отрицательный и реверсный кровоток в АП [19].

Таким образом, для оценки состояния плода с иЕАП принесут пользу серии УЗИ с фетометрией и оценкой количества околоплодной жидкости и ДСК маточных артерий, АП, ВП после 22 нед. каждые 2 нед., к которым присоединяются в III триместре ДСК СМА и оценка ЦПО, КТГ (при наличии варибельности частоты сердцебиения можно использовать раньше). При патологических значениях хотя бы одного параметра состояния плода весь комплекс диагностических исследований можно повторять еженедельно или чаще.

Рекомендации по медикаментозному влиянию на плод, месту и сроку родоразрешения при ожидании его преждевременного рождения сохраняют свою актуальность

не только при ЗРП, но и при иЕАП. Кортикостероиды следует вводить один раз в сроке беременности от 24 нед. до 34 нед. при ожидании родов в течение 7 дней, сульфат магния для нейропротекции плода можно назначать перед родами до 32 нед. Родоразрешение должно проводиться в перинатальном центре с отделением интенсивной терапии для новорожденных и опытной командой, чтобы при необходимости обеспечить немедленную помощь. При досрочном родоразрешении сопоставляются риски гибели ребенка вне и внутри утробы матери, так как его гестационный возраст выступает фактором, влияющим на выживаемость [12].

При раннем и позднем ЗРП ухудшение состояния плода отражается в патологических отклонениях соответственно венозных и церебральных доплеровских параметров [12].

Необходимо рассмотреть возможность родоразрешения в следующих акушерских ситуациях: при патологической КТГ (с момента регистрации), ПИ ВП >95-го перцентиля (в зависимости от гестационного возраста), отсутствии или реверсе А-волны в ВП, отрицательном или нулевом кровотоке в АП (не позднее 32 нед.), ПИ АП >95-го перцентиля (после 37 нед.), ПИ СМА <5-го перцентиля (не позднее 37 нед.), снижении ЦПО (37 нед.), нормальных результатах ДСК и изолированном ЗРП без дополнительных рисков (38 нед.) [12]. Дополнительно при иЕАП и предполагаемой массе плода <10-го перцентиля с 34 нед. беременности, когда выявляются доплерометрические признаки материнской/фетальной мальперфузии или воспаления плаценты и патологическая КТГ, целесообразно решить вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения. Целесообразно также это сделать и при иЕАП с ЗРП, ПИ СМА <5-го перцентиля и патологической КТГ в сроке до 32 нед., при иЕАП независимо от наличия или отсутствия ЗРП, снижении ЦПО при повторных исследованиях с 32 нед., сопровождающемся появлением патологической КТГ. При иЕАП и предлежании плаценты целесообразно плановое кесарево сечение, а при установлении вставания последней при ультразвуковом и доплерометрическом исследовании или магнитно-резонансной томографии — иссечение участка вставания плаценты в пределах интактной ткани миометрия. При иЕАП в сочетании с отслойкой плаценты и живом плоде требуется немедленное абдоминальное родоразрешение.

При ЗРП кесарево сечение не является обязательным способом родоразрешения, и в случае нормальных результатов ДСК или ПИ АП >95-го перцентиля возможна индукция в роды с учетом более высокого риска осложнений и необходимостью постоянного интранатального мониторинга частоты сердцебиения плода [12]. Кроме того, при иЕАП в плане ведения родов следует учесть выраженное увеличение риска ручного отделения и выделения последа, послеродового кровотечения и предусмотреть алгоритм действий в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [20]. При иЕАП, особенно в сочетании с плевистой/краевой фиксацией пуповины на плаценте, регистрация патологической КТГ в родах служит основанием для их оперативного окончания.

Прекращение употребления никотина должно быть рекомендовано всем беременным женщинам. В силу отсутствия или недостаточности доказательств полезности при ЗРП не рекомендуются к использованию препараты кальция, прогестерон, ингаляции кислорода,

увеличение объема плазмы, аспирин в низких дозах, силденафил, пентаэритрита тетрагидрат, сосудорасширяющие вещества, низкомолекулярный гепарин. Известно, что β-адреноблокаторы способствуют задержке внутриутробного развития, поэтому их применения следует избегать [9].

Таким образом, представленная акушерская тактика полностью перекрывает все возможные неблагоприятные фетальные исходы, установленные в популяционных исследованиях [2, 3].

Факторами риска иЕАП выступают: низкая масса плода при предшествующей беременности, многоплодие, курение, неврологические заболевания матери [2], иЕАП при предшествующей беременности [3], высокий паритет беременности (4+), сахарный диабет, эпилепсия, хроническая артериальная гипертензия, предшествующее кесарево сечение у матери и беременность, возникшая с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [21].

Отсюда следует, что для профилактики иЕАП следует рекомендовать беременной бросить курить, соблюдать оптимальные для нее диеты и двигательный режим, компенсировать сахарный диабет, стабилизировать артериальное давление. На фоне приема противосудорожных препаратов, при рубце на матке, многоплодии, рождении маловесного к сроку гестации ребенка и иЕАП при предыдущей беременности, высоком паритете текущей беременности, возникновении беременности после ВРТ необходимо прицельно искать иЕАП в процессе второго УЗ-скрининга.

На заключительном этапе анализа с целью построения рейтинга рисков аномалий плода с 95% ДИ от 1,2 до 39,1, наблюдающихся при ЕАП, мы разделили величину существенной связи между ними на 3 и получили низкое (95% ДИ 1,2–13,83), умеренное (95% ДИ 13,84–26,46) и высокое (95% ДИ 26,47–39,1) увеличение риска их развития. При ЕАП увеличение риска аномалий плода определено как высокое для атрезии пищевода и аноректальной области, умеренное — для стеноза пищевода и аноректальной области, трисомии 13 и 18, низкое — для агенезии почек, врожденных пороков сердца, диафрагмальной грыжи, укорочения конечностей, расщелины губы и неба, трисомии 21.

ЕАП наиболее тесно связана с атрезиями желудочно-кишечного тракта, ассоциированными с трисомией 13 и 18, что указывает на общие механизмы их развития. Если после рождения у ребенка из ротовой полости и носовых ходов появляется пенная слизь, нужно заподозрить атрезию пищевода и в родильном зале провести пробу с желудочным зондом и пробу элфанта [22]. Если отсутствует анус, то следует ставить вопрос о переводе ребенка в хирургический стационар [23]. Выраженная связь ЕАП с трисомией 13 и 18 требует от акушера готовности к их определению после рождения плода. Низко посаженные уши, расщелина губы и неба, полидактилия и микрофтальмия у родившегося плода позволяют подозревать синдром Патау, а выдающийся затылок, перекрывающиеся пальцы, искривленные нижние конечности, микрогнатия, низко посаженные уши, короткая шея, пороки развития сердца и почек — синдром Эдвардса.

При ЕАП врач-акушер должен быть нацелен на поиск основных связанных с ней мальформаций плода, чтобы своевременно их заподозрить и рекомендовать беремен-

ной исследование кариотипа ребенка (после первого или второго скрининга на пороки развития при беременности или после рождения). Управление факторами риска доступно через отказ от употребления никотина, соблюдение диеты при сахарном диабете, нормализацию артериального давления при хронической артериальной гипертензии, принятие и ведение здорового образа жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иЕАП выступает самостоятельным фактором риска внутриутробной/перинатальной смерти. Значение иЕАП для матери заключается в увеличении риска ручного отделения и выделения последа, гипотонического кровотечения, кюретажа матки после родов. Наиболее тесно ЕАП связана с атрезией и стенозом пищевода и аноректальной области и трисомией 13 и 18, а при отсутствии мальформаций плода — с такими аномалиями пуповины, как ее плевистая фиксация и краевое соединение с плацентой. В основе наблюдения за плодом с иЕАП должен лежать принцип комплексного использования диагностических методов (УЗИ, доплерометрия, КТГ) для раннего выявления признаков гипоперфузии плаценты, отставания в развитии и ацидоза плода. Необходимым условием оперативного родоразрешения при иЕАП выступает отрицательная динамика ЦПО и показателей перфузии плаценты, а также патологический характер данных КТГ. При родах естественным путем обязателен непрерывный электронный мониторинг частоты сердцебиения плода. После его рождения врач должен быть готов к проведению мероприятий по предупреждению осложнений аномалий прикрепления и локализации плаценты и к диагностике в родильном зале атрезий желудочно-кишечного тракта и анеуплоидии у ребенка. Управление факторами риска ЕАП сводится к отказу от курения, стабилизации течения сахарного диабета и артериальной гипертензии.

Литература/References

1. Heifetz S.A. Single umbilical artery. A statistical analysis of 237 autopsy cases and review of the literature. *Perspect Pediatr Pathol.* 1984;8(4):345–378.
2. Murphy-Kaulbeck L., Dodds L., Joseph K.S. et al. Single umbilical artery risk factors and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2010;116(4):843–850. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181f0bc08.
3. Ebbing C., Jörg Kessler J., Moster D., Rasmussen S. Isolated single umbilical artery and the risk of adverse perinatal outcome and third stage of labor complications: A population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(3):374–380. DOI: 10.1111/aogs.13747.
4. Fujikura T. Fused umbilical arteries near placental cord insertion. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):765–767. DOI: 10.1067/mob.2003.165.
5. Benirschke K., Burton G.J., Baergen R.N. *Pathology of the Human Placenta.* Verlag-Berlin-Heidelberg: Springer; 2012. DOI: 10.1007/978-3-642-23941-0.
6. Mailath-Pokorny M., Worda K., Schmid M. et al. Isolated single umbilical artery: evaluating the risk of adverse pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;184:80–83. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.007.
7. Gardosi J., Kady S.M., Pat McGeown P. et al. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ.* 2005;331(7525):1113–1117. DOI: 10.1136/bmj.38629.587639.7C.
8. Australian Institute of Health and Welfare 2018. *Perinatal deaths in Australia: 2013–2014.* Cat. no. PER 94. Canberra: AIHW.
9. Grivell R.M., Wong L., Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(6): CD007113. DOI: 10.1002/14651858.CD007113.pub3.

10. McCowan L.M., Figueras F., Anderson N.H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):S855–868. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.004.
11. Gardosi J., Madurasinghe V., Williams M. et al. Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study. *BMJ.* 2013;346:f108. DOI: 10.1136/bmj.f108.
12. Kehl S., Dötsch J., Kurt Hecher K. et al. Intrauterine growth restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-level, AWMF registry no. 015/080, October 2016). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2017;77(11):1157–1173. DOI: 10.1055/s-0043-118908.
13. De Vore G.R. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):5–15. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.05.024.
14. Morales-Roselló J., Khalil A., Morlando M. et al. Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(2):156–161. DOI: 10.1002/uog.14647.
15. Lees C., Marlow N., Arabin B. et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):400–408. DOI: 10.1002/uog.13190.
16. Fong K.W., Ohlsson A., Hannah M.E. et al. Prediction of perinatal outcome in fetuses suspected to have intrauterine growth restriction: Doppler US study of fetal cerebral, renal, and umbilical arteries. *Radiology.* 1999;213(3):681–689. DOI: 10.1148/radiology.213.3.r99dc08681.
17. Morales-Roselló J., Khalil A., Morlando M. et al. Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):303–310. DOI: 10.1002/uog.13319.
18. Parra-Saavedra M., Crovetto F., Triunfo S. et al. Placental findings in late-onset SGA births without Doppler signs of placental insufficiency. *Placenta.* 2013;34(12):1136–1141. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.09.018.
19. Putri R.A., Amir R.I. EP19. 14: Modified biophysical profile score and middle cerebral artery Doppler as predictor of perinatal outcome in Indonesian tertiary hospital. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54:355. DOI: 10.1002/uog.21516.
20. Клинические рекомендации. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. 2019. [Clinical recommendations. Prevention, management algorithm, anesthesia and intensive care for postpartum hemorrhages. 2019 (in Russ.).]
21. Ebbing C., Kessler J., Moster D., Rasmussen S. Single umbilical artery and risk of congenital malformations: a population-based study in Norway. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):510–515. DOI: 10.1002/uog.20359.
22. Клинические рекомендации. Атрезия пищевода у детей. М.; 2016. [Clinical recommendations. Atresia of the esophagus in children. М.: 2016 (in Russ.).]
23. Аверин В.И., Ионон А.Л., Караваев С.А. и др. Аноректальные мальформации у детей (федеральные клинические рекомендации). *Детская хирургия.* 2015;4:29–35. [Averin V.I., Ionov A.L., Karavaev S.A. et al. Anorectal malformations in children (federal clinical recommendation). *Detskaya Khirurgiya.* 2015;4:29–35 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Трусов Юрий Викторович — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 664049, Россия, г. Иркутск, мкр-н Юбилейный, д.100; ORCID iD 0000-0003-0040-9626.

Крамарский Владимир Александрович — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 664049, Россия, г. Иркутск, мкр-н Юбилейный, д.100; ORCID iD 0000-0002-1281-9879.

Файзуллина Наталья Ильдусовна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 664049, Россия, г. Иркутск, мкр-н Юбилейный, д.100; ORCID iD 0000 0003 4438 2373.

Контактная информация: Трусов Юрий Викторович, e-mail 4pyco4@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 12.05.2020, поступила после рецензирования 04.06.2020, принята в печать 29.06.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuriy V. Trusov — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Professional Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 100, Yubileinyy subdistrict, Irkutsk, 664049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0040-9626.

Vladimir A. Kramarskiy — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Professional Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 100, Yubileinyy subdistrict, Irkutsk, 664049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1281-9879.

Natal'ya I. Faizullina — *Cand. of Sci. (Med.)*, assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Irkutsk State Medical Academy of Professional Education — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 100, Yubileinyy subdistrict, Irkutsk, 664049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4438-2373.

Contact information: Yuriy V. Trusov, e-mail 4pyco4@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 12.05.2020, revised 04.06.2020, accepted 29.06.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253

Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику

Е.А. Лукина¹, А.В. Ледина^{2,3,4}, С.И. Роговская³¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия²РУДН, Москва, Россия³Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН), Москва, Россия⁴Клинический госпиталь Лапино «Мать и дитя», Московская обл., д. Лапино, Россия

РЕЗЮМЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) — приобретенное заболевание, которое характеризуется сниженным содержанием железа в сыворотке крови, тканевых депо, костном мозге, что главным образом обусловлено потерей крови (носовые, желудочно-кишечные кровотечения и др.). Женщины относятся к группе риска по развитию ЖДА, что связано не только с физиологической ежемесячной кровопотерей, вынашиванием и кормлением ребенка, но и рядом гинекологических заболеваний, приводящих к истощению запасов железа и анемии. В статье описаны механизмы развития, диагностические критерии заболевания, клиническая картина ЖДА, а также возможные последствия перегрузки железом. Ввиду высокой медицинской и социальной значимости проблемы анемии у беременных представлены данные о распространенности ЖДА в этой когорте женщин, а также возможные осложнения для матери и плода. Освещены современные возможности лечения анемии с применением пероральных и парентеральных препаратов железа, показания к их назначению. Профилактика развития железодефицита и эффективные способы его коррекции — реальные, выполнимые задачи, позволяющие повысить уровень здоровья и качество жизни женского населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анемия, железодефицитная анемия, диагностика, беременность, латентный железодефицит, перегрузка железом, лечение, железа фумарат.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лукина Е.А., Ледина А.В., Роговская С.И. Железодефицитная анемия: взгляд гематолога и гинеколога. Оптимизируем диагностику и лечебную тактику. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):248–253. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253.

Iron-deficiency anemia: a view of hematologist and gynecologist. Optimizing diagnostic and treatment approach

Е.А. Lukina¹, A.V. Ledina^{2,3,4}, S.I. Rogovskaya³¹National Medical Research Center of Hematology, Moscow, Russian Federation²Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation³Russian Association of Genital Infections & Neoplasia, Moscow, Russian Federation⁴Lapino Clinical Hospital "Mother & Child", Moscow region, Russian Federation

ABSTRACT

Iron-deficiency anemia (IDA) is an acquired disease characterized by the reduced levels of iron in the serum, tissues, and bone marrow that mainly result from hemorrhages (e.g., nasal, gastrointestinal etc.). Women are at risk for IDA due to the physiological monthly loss of blood, childbearing, and breastfeeding but also due to various gynecological disorders leading to iron depletion and anemia. The paper describes the pathogenic mechanisms, diagnostic criteria, and clinical presentations of IDA and the potential consequences of iron overload. Considering a high medical and social importance of anemia in pregnancy, the data on IDA prevalence in this cohort as well as the potential complications both for the mother and the child are addressed. Current therapeutic approaches for anemia using peroral and parenteral iron preparations and their indications are highlighted. The prevention of iron deficiency and the effective options of its correction are viable tasks which allow for improving the health and quality of women's life.

KEYWORDS: anemia, iron-deficiency anemia, diagnosis, pregnancy, latent iron deficiency, iron overload, treatment, iron (II) fumarate.

FOR CITATION: Lukina E.A., Ledina A.V., Rogovskaya S.I. Iron-deficiency anemia: a view of hematologist and gynecologist. Optimizing diagnostic and treatment approach. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):248–253. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-248-253.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия — глобальная мировая проблема: примерно 25–30% людей страдают этим заболеванием, при этом половина всех анемий обусловлена дефицитом железа [1, 2]. Диагностическими критериями анемии, по данным ВОЗ, являются показатели гемоглобина ниже 130 г/л у мужчин всех возрастов и женщин в постменопаузе, для небеременных женщин репродуктивного возраста менее

120 г/л, для беременных — менее 110 г/л. Эти стандарты ВОЗ используются врачами большинства стран в целях профессиональной согласованности [3, 4].

По степени тяжести, в соответствии с уровнем гемоглобина (Hb), выделяют анемию легкой степени (Hb ≥ 90 г/л), средней степени (Hb 90–70 г/л), тяжелой степени (Hb 69–50 г/л) и крайне тяжелую анемию (< 50 г/л) [5, 6].

Железодефицитная анемия (ЖДА) — приобретенное заболевание, которое характеризуется сниженным содержанием железа в сыворотке крови, тканевых депо, костном мозге, в результате чего развиваются гипохромия и трофические расстройства в тканях [7–9]. ЖДА — одно из самых распространенных патологических состояний в мире, а у женщин детородного возраста оно стоит на первом месте по встречаемости [7].

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА

Известно, что железо является важным микроэлементом, который используется главным образом в качестве компонента гема в эритроцитах для транспорта кислорода, в меньшем количестве присутствует в мышцах в виде гем-миоглобина и в печени в виде ферритина [10]. Достаточный его уровень необходим для поддержания физиологического гомеостаза [11]. Вместе с тем избыточный уровень железа может привести к гибели клеток через образование свободных радикалов и перекисное окисление липидов биологических мембран, токсическое повреждение белков и нуклеиновых кислот. Важно, что и дефицит, и перегрузка железом могут иметь катастрофические последствия для организма, поэтому содержание данного микроэлемента жестко регулируется [7, 9, 12–14].

В организме здорового человека содержится около 3–5 г железа, из которого большая часть, 2100 мг, входит в состав клеток крови и костного мозга. Примерно 2,5 г этого железа присутствует в гемоглобине для транспорта кислорода, а еще 2 г хранится в виде ферритина, в основном в костном мозге, печени и селезенке [9]. В костном мозге железо используется для образования гемоглобина, железо печени — главный резерв микроэлемента, ретикулоэндотелиальные клетки селезенки удаляют старые эритроциты. Наконец, относительно небольшое количество железа (примерно 400 мг) присутствует в клеточных белках, таких как миоглобин и цитохромы, и примерно 3–4 мг связано с трансферрином, находясь в циркуляторном русле [10, 15]. Практически все метаболически активное железо находится в связанном с белками состоянии, а свободные ионы железа могут присутствовать в крайне низких концентрациях.

В естественных условиях ежедневно теряется не более 0,05% (<2,5 мг) от общего количества железа за счет слущивающегося эпителия кожи и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в результате потоотделения [12, 13, 16, 17]. Процессы всасывания, рециркуляции и хранения запасов железа регулируются специальным гормоном — гепсидином, который продуцируется клетками печени. В физиологических условиях продукция гепсидина контролируется сложным взаимодействием сигналов, прежде всего уровнем железа в крови и степенью оксигенации ткани печени. При патологических условиях его продукция регулируется провоспалительными цитокинами, из которых главную роль играет интерлейкин-6 [7, 12, 13, 18].

Дефицит железа выявляется у людей всех возрастных и социальных групп, но чаще у женщин репродуктивного возраста, детей раннего возраста и пожилых людей [5, 6]. К основным причинам развития дефицита железа следует отнести снижение потребления пищи, уменьшение всасывания и кровопотерю. В развитых, богатых ресурсами странах рацион питания взрослых людей почти всегда адекватен, и наиболее распространенной причиной железодефицита является кровопотеря [2, 6].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖДА

Железодефицитная анемия у женщин является часто встречающимся патологическим состоянием. Так, по данным ВОЗ (2015 г.), выраженный дефицит железа отмечается у каждой третьей женщины репродуктивного возраста и у каждой второй беременной, являясь важной причиной хронической усталости и плохого самочувствия, и третьей по распространенности причиной временной потери трудоспособности у женщин в возрасте 15–44 лет [12, 19]. В Российской Федерации, несмотря на активные профилактические и лечебные мероприятия, распространенность ЖДА остается весьма высокой. Например, в Москве анемия встречается почти у 38% гинекологических больных [20, 21] и является наиболее частым сопутствующим патологическим процессом и первым проявлением основного заболевания, определяя тяжесть его течения и лечебную тактику. Основными причинами развития ЖДА у женщин служат тяжелые менструальные кровотечения, беременность, роды (особенно повторные) и лактация. Анемия часто сопутствует миоме матки, аденомиозу, гиперпластическим процессам в эндометрии, дисфункции яичников. При нормальных менструациях теряется 30–40 мл крови (что соразмерно с 15–20 мг железа). Критический уровень соответствует кровопотере 40–60 мл, а при кровопотере более 60 мл развивается дефицит железа. У женщин, страдающих аномальными маточными кровотечениями различного генеза, количество теряемой за одну менструацию крови может достигать 200 мл (100 мг железа) и более. В подобных ситуациях потеря железа превышает его поступление и постепенно формируется ЖДА [20].

Важнейшей по значимости медицинской и социальной проблемой является анемия у беременных, которая, по данным ВОЗ, выявляется у 24–30% женщин в экономически развитых странах и более чем у 50% женщин в странах с низким уровнем экономики [3, 22].

Обследование беременных, проведенное в рамках клинических исследований 2000-х гг., показало высокую частоту анемии даже у жительниц благополучных государств Европы. Так, в Бельгии (n=1311), Швейцарии (n=381) и Германии (n=378) диагностировали железодефицит у 6% и 23% (сывороточный ферритин (СФ) <15 мкг/л) в I и III триместрах соответственно у бельгийских женщин; у 19% (СФ<12 мкг/л) — в Швейцарии и Германии. Распространенность ЖДА (Hb<110 г/л, СФ<15 мкг/л) составила 16% в Бельгии и 3% в Швейцарии, хотя 65–66% бельгийских и швейцарских женщин во время беременности получали добавки железа с питанием. В Германии ЖДА диагностировали у 12% женщин [23].

В России, по данным Минздрава, у беременных женщин частота анемии варьирует от 39% до 44%, у рожениц — от 24% до 27% [24]. Результаты систематического обзора и метаанализа 2016 г. показали, что в странах с низким и средним уровнем доходов анемия беременных повышает вероятность преждевременных родов на 63%, низкой массы тела новорожденного — на 31%, перинатальной смертности — на 51%, неонатальных потерь — в 2,7 раза [25].

Во время беременности наблюдается значительное физиологическое увеличение потребности в железе для нормального функционирования плаценты и роста плода. Общее количество железа, необходимое для нормальной беременности, составляет 1000–1200 мг. Чтобы завершить нормальную беременность без развития желе-

зодефицита, женщина должна иметь запасы железа в организме при зачатии ≥ 500 мг, что соответствует концентрации СФ 70–80 мкг/л [20, 23].

Клинические проявления железодефицита

Клинические проявления железодефицита многообразны и могут быть сведены к двум основным синдромам: гипоксическому и сидеропеническому. Гипоксический синдром объединяет общие для всех анемий симптомы: бледность, усиленное сердцебиение, шум в ушах, головную боль, слабость. К сидеропеническому синдрому относятся извращение вкуса, сухость кожи, изменение ногтей, выпадение волос, ангулярный стоматит, жжение языка, диспепсия. Многообразие клинических симптомов железодефицита можно объяснить широким спектром метаболических нарушений, к которым приводит дисфункция железосодержащих и железозависимых ферментов [6, 8, 9, 26, 27].

К симптомам, которые в меньшей степени ассоциируются с анемией, но могут быть проявлением железодефицита, относят невротические реакции и неврастению, снижение работоспособности, слабость мышц и общей толерантности к физической нагрузке, нарушения метаболических процессов в миокарде, периферического кровообращения и микроциркуляции, субфебрилитет [6]. Экзотическими симптомами ЖДА выступают императивные позывы на мочеиспускание/дефекацию, недержание мочи вследствие ослабления сфинктерного аппарата, затруднения при глотании из-за атрофических изменений слизистой оболочки пищевода [5, 12]. По современным данным, синдром беспокойных ног (болезнь Виллиса — Экбома) может быть одним из наиболее распространенных клинических проявлений дефицита железа [28, 29].

Нарушения противоинфекционного иммунитета у пациентов с нарушенным микронутриентным статусом и ЖДА имеют сложный характер [30]. С одной стороны, железодефицит препятствует развитию патогенных микроорганизмов, нуждающихся в железе для собственного роста и размножения. С другой стороны, железодефицит опосредованно приводит к нарушению клеточных механизмов резистентности и к инфекциям (снижение микробицидной активности гранулоцитов, нарушение пролиферации лимфоцитов). В целом предрасположенность пациентов с ЖДА к развитию инфекционных заболеваний не столь велика, как это предполагалось ранее. Более того, лечение ЖДА парентеральными препаратами железа увеличивает риск развития инфекций, вероятно, вследствие доступности вводимого железа для быстрого роста патогенных микроорганизмов [7, 26].

Диагностика ЖДА

Диагностика ЖДА основывается на характерной клинико-гематологической картине заболевания и наличии лабораторных доказательств абсолютного дефицита железа.

При физикальном обследовании пациентов с подозрением на ЖДА необходимо обращать внимание на характерные признаки сидеропенического и гипоксического синдромов, приведенные ранее. Вместе с тем симптомы анемии и сидеропении имеют низкую диагностическую ценность и не позволяют установить достоверный диагноз ЖДА. Решающее значение в диагностике ЖДА имеют лабораторные исследования.

В первую очередь у пациенток с анемическим синдромом выполняют общий (клинический) анализ крови с оценкой гематокрита, уровня эритроцитов, ретикулоцитов, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах и размеров эритроцитов [17]. При ЖДА отмечается снижение уровня гемоглобина, гематокрита, среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах, среднего объема эритроцитов. Количество эритроцитов обычно находится в пределах нормы. Ретикулоцитоз нехарактерен, но может присутствовать у пациентов с кровотечениями. Типичными морфологическими признаками ЖДА являются гипохромия эритроцитов и анизоцитоз со склонностью к микроцитозу [5, 6, 31, 32].

Однако перечисленные морфологические характеристики не позволяют отличить ЖДА от так называемой анемии хронических заболеваний, в основе которой лежит перераспределительный дефицит железа, связанный с наличием в организме очага воспаления, инфекции или опухоли. Поэтому всем пациентам с подозрением на ЖДА необходимо исследовать сывороточные показатели обмена железа — уровни ферритина, трансферрина и железа, общую железосвязывающую способность сыворотки (ОЖСС), а также определить расчетный показатель — коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ) [6, 7, 19, 32].

Отличительными признаками истинной ЖДА являются низкий уровень СФ, отражающий истощение тканевых запасов железа, и повышенные показатели ОЖСС и трансферрина. Показатели сывороточного железа и коэффициент НТЖ в типичных случаях снижены, однако наличие нормальных и даже повышенных показателей не исключает диагноз ЖДА, поскольку прием накануне исследования железосодержащих препаратов, мясная диета или предшествующая (за 10–14 дней) трансфузия эритроцитной массы могут сильно исказить показатель сывороточного железа и, соответственно, коэффициент НТЖ, что необходимо учитывать при оценке результатов исследования [7, 9, 26].

Развитию ЖДА предшествует период латентного железодефицита, лабораторными критериями которого служат низкие показатели сывороточного железа и ферритина на фоне нормального уровня гемоглобина.

Исследование сывороточных показателей обмена железа необходимо сочетать с базовыми исследованиями, к которым относятся: общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, АсАТ, АлАТ, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, γ -глутаминтранспептидаза) с определением основных показателей функционального состояния печени, почек, поджелудочной железы, а также скринингом на вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекции, сифилис. Проведение этих исследований необходимо для правильной интерпретации сывороточных показателей обмена железа, так как состояние обмена железа, с одной стороны, является «эндокринной функцией печени», с другой — существенно изменяется при наличии воспалительных, деструктивных или опухолевых процессов в печени и других жизненно важных органах [7, 9, 26].

Важно отметить, что микроцитарная гипохромная анемия является характерным морфологическим признаком β -талассемии, тяжелые формы которой ассоциируются с глубокой анемией и выраженными признаками перегрузки железом (повышенные показатели сывороточного ферритина и НТЖ, сниженные — трансферрина и ОЖСС). Однако легкие суб-

клинические формы талассемии, протекающие с легкой микроцитарной гипохромной анемией, зачастую расцениваются как железодефицитные без исследования сыровоточных показателей метаболизма железа, что влечет за собой назначение неадекватной ферротерапии, способной привести к ускоренному развитию тканевой перегрузки железом. В связи с этим ЖДА необходимо дифференцировать с анемиями, протекающими с перегрузкой железом: α - и β -талассемией, порфирией, свинцовой интоксикацией [9, 32].

Лечение ЖДА

Целью лечения ЖДА является пополнение запаса железа в количестве, необходимом для нормализации уровня гемоглобина (у женщин 120–140 г/л) и восполнения тканевых запасов железа (СФ > 40–60 мкг/л). Для лечения и профилактики используют пероральные препараты солей железа, наиболее часто — сульфат железа, в последние годы активно применяются также железа фумарат, железа глюконат или комбинированные препараты. Количественный и качественный состав лекарственных препаратов железа сильно варьирует, в зависимости от этого препараты делятся на высоко- и низкодозированные, односоставные и комбинированные. В соответствии с рекомендацией ВОЗ оптимальная доза железа для лечения ЖДА составляет 120 мг/сут, для профилактики железодефицита — 60 мг/сут [7]. Примерно у 20% пациентов на фоне лечения развиваются понос или запор, которые купируют симптоматической терапией. Признаки раздражения желудка, такие как тошнота и дискомфорт в эпигастральной области, минимизируют, принимая препараты железа во время еды или снижая их дозу. Применение высокодозированных препаратов железа сопровождается увеличением частоты побочных эффектов со стороны ЖКТ. Длительность лечения определяется глубиной исходного железодефицита и может варьировать от 1 мес. до 3 мес. [6–9, 19].

В настоящее время накапливаются доказательства того, что низкодозированные препараты железа, применяемые короткими курсами (2 нед. в месяц) или в альтернативном режиме (через день в течение месяца), имеют более высокую эффективность и меньшую частоту побочных эффектов, чем применявшиеся ранее высокодозированные препараты, в т. ч. в виде повторных (2–3 раза в день) приемов [7, 33, 34].

Важно подчеркнуть, что высокие дозы лекарственных препаратов железа могут ассоциироваться с окислительными цитотоксическими эффектами неабсорбированного железа в отношении слизистой оболочки кишечника, что клинически проявляется такими побочными явлениями, как тошнота, рвота, запор или диарея. К другим неблагоприятным эффектам неабсорбированного железа относятся нарушения состава микробиома кишечника с уменьшением количества лакто- и бифидобактерий и увеличением числа потенциальных патогенов (*Enterobacteriaceae*), что влечет за собой развитие воспаления и диареи [31]. Модификация режима приема препаратов железа, например переход с ежедневного на альтернативный и с 2–3-разового на однократный, может повысить эффективность лечения и улучшить его переносимость [33–35].

Примером современного лекарственного препарата железа является комбинированный препарат Ферретаб® комп. Одна капсула препарата включает 3 мини-таблетки, содержащие железа фумарат 163,56 мг (эквивалент 50 мг железа), 1 мини-таблетку фолиевой кислоты 0,54 мг (эквивалент 0,5 мг сухого вещества) и вспомогательные компоненты.

Мини-таблетка фолиевой кислоты растворяется в течение нескольких минут и быстро всасывается в тощей кишке. Железо встроено в инертный матрикс мини-таблетки, что позволяет избежать высоких концентраций при высвобождении и препятствует раздражению слизистой оболочки. Всасывание железа происходит непосредственно в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тощей кишки. В процессе пассажа мини-таблетки через кишечник происходит непрерывное высвобождение и всасывание железа, обеспечивающее пролонгированное действие препарата при однократном ежедневном приеме.

Преимуществом препарата является его комбинированный состав: активное двухвалентное железо (железа фумарат) и фолиевая кислота, которая является витамином-кофактором кроветворения, необходимым для роста и дифференцировки эритроидных клеток костного мозга. Это повышает эффективность лечения, что продемонстрировано в метаанализе в 2015 г. [36]. При беременности фолиевая кислота защищает организм плода от действия тератогенных факторов [37].

Препарат не имеет специфического вкуса и запаха железа, не окрашивает зубную эмаль, обладает хорошей переносимостью и удобен для применения: 1 таблетка в сутки.

Лечение парентеральными препаратами железа рекомендуется при ЖДА в случаях неэффективности, плохой переносимости или наличия противопоказаний к применению пероральных лекарственных препаратов железа [4, 6, 7, 9]. Применение внутривенных препаратов железа показано в первую очередь при расстройствах всасывания вследствие предшествующей обширной резекции кишечника, при воспалительных заболеваниях кишечника (язвенный колит, болезнь Крона) и синдроме мальабсорбции, при хронической болезни почек в преддиализном и диализном периодах, а также при необходимости получить быстрый эффект в виде восполнения запасов железа и повышения эффективности эритропоэза (например, перед большими оперативными вмешательствами) [6, 7, 9, 27].

Внутривенные инфузии препаратов железа сопряжены с опасностью анафилактического шока (в 1% случаев), развитием перегрузки железом и токсических реакций, связанных с активацией ионами железа свободнорадикальных реакций биологического окисления (перекисное окисление липидов).

Внутримышечное введение препаратов железа давно не используется из-за низкой эффективности, развития местного гемосидероза и опасности развития инфильтратов, абсцессов и даже миосаркомы в месте введения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит железа и ЖДА являются глобальными проблемами здравоохранения, приводящими к снижению качества жизни и ухудшению прогноза хронических заболеваний. ЖДА можно легко диагностировать и излечить, но врачи часто упускают заболевание из виду. При назначении терапии важен индивидуальный выбор лекарственного препарата железа, учитывающий возраст больного, причину развития железодефицита, дозировку препарата и удобство применения. Важно проводить мониторинг эффективности лечения по восстановлению показателей гемоглобина и динамике сыровоточных показателей обмена железа. ЖДА редко приводит к смерти, но ее влияние на здоровье человека значительно, поэтому своевременная

диагностика и лечение, а также профилактика развития железодефицита — вполне выполнимые задачи, позволяющие повысить уровень здоровья женского населения.

Благодарность:

Редакция благодарит ООО «АЦИНО РУС» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC "ACINO RUS" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Kumari R., Bharti R.K., Singh K. et al. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in adolescent girls in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8): BC04-BC06. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26163.10325.
2. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15–31. DOI: 10.1111/nyas.14092.
3. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva (Switzerland): WHO; 2015.
4. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. 2001.
5. Идельсон Л.И., Воробьев П.А. Железодефицитные анемии. В кн. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. Т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005.
6. Воробьев А.И. Рациональная фармакотерапия заболеваний системы крови. М.: Литера; 2009.
7. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133:30–39. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.
8. Breyman M., Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;2017(1):152–159. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.152.
9. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153–170. DOI: 10.1111/joim.13004.
10. Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T. et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* 2008;88(1):7–15. DOI: 10.1007/s12185-008-0120-5.
11. Imam M.U., Zhang S., Ma J. et al. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients.* 2017;9(7):671. DOI: 10.3390/nu9070671.
12. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):355–361. DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-362-367.
13. Лукина Е.А., Сметанина Н.С., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации. Перегрузка железом: диагностика и лечение. 2018.
14. Lima T.G., Benevides F.L.N., Esmeraldo Filho F.L. et al. Treatment of iron overload syndrome: a general review. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(9):1216–1222. DOI: 10.1590/1806-9282.65.9.1216.
15. Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1559S-1566S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155804.
16. Gafter-Gvili A., Schechter A., Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol.* 2019;142(1):44–50. DOI: 10.1159/000496492.
17. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood.* 1992;80:1639–1647. DOI: 10.1182/blood.V80.7.1639.1639.
18. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica.* 2020;105(2):260–272. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124.
19. Lopez A., Sacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387(10021):907–916. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15) 60865-0.
20. Стулков Н.И. Ферродефицитные синдромы в вопросах и ответах. Недостаток железа, анемия и беременность: взгляд гематолога. *Status Praesens.* 2017;5(42):136–140.
21. Балашова Е.А., Мазур Л.И., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Влияние коррекции железодефицитных состояний у беременных на течение перинатального периода и формирование здоровья детей.

- Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(1):51–58. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-51-58.
22. Bencaiova G., Burkhardt T., Breyman C. Anemia-prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med.* 2012;23(6):529–533. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.04.008.
 23. Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156000.
 24. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Докуева Р.С. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. *Медицинский совет.* 2017;(13):58–62. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-58-62.
 25. Радзинский В.Е., Рябинкина Т.С. Железодефицитная анемия у беременных: риски и возможности коррекции. *StatusPraesens.* 2017;2(38):1–8.
 26. Дворецкий Л.И. Анемии: стратегия и тактика диагностического поиска. *Справочник поликлинического врача.* 2002;6:5–10.
 27. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2016;91(1):31–38. DOI: 10.1002/ajh.24201.
 28. Allen R.P., Auerbach S., Bahrain H. et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013;88(4):261–264. DOI: 10.1002/ajh.23397.
 29. Allen R.P., Picchietti D.L., Auerbach M. et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Seep Med.* 2018;41:27–44. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.1126.
 30. Maggini S., Pierre A., Calder P.C. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients.* 2018;10(10):1531. DOI: 10.3390/nu10101531.
 31. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. Лабораторно-клиническая диагностика анемий. М.: Медицинское информационное агентство; 2004.
 32. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий. Тверь: Губернская медицина; 2001.
 33. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood.* 2015;126(17):1981–1989. DOI: 10.1182/blood-2015-05-642223.
 34. Stoffel N.U., Cercamondi C.I., Brittenham G. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017;4(11): e524–e533. DOI: 10.1016/S2352-3026 (17) 30182-5.
 35. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D. et al. Iron fortification adversely affects the gut micro-biome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut.* 2015;64(5):731–742. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
 36. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О.А. и др. Метаанализ клинических исследований по применению fumarата железа с целью профилактики и терапии железодефицитной анемии у беременных. *Гинекология.* 2015;17(5):24–31.
 37. Бавев О.Р. Профилактика и лечение железодефицитных состояний во время беременности: применение комбинации железа и фолиевой кислоты. *Фарматека.* 2011;13:47–52.

References

1. Kumari R., Bharti R.K., Singh K. et al. Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anaemia in adolescent girls in a tertiary care hospital. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(8): BC04-BC06. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26163.10325.
2. Chaparro C.M., Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15–31. DOI: 10.1111/nyas.14092.
3. World Health Organization. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva (Switzerland): WHO; 2015.
4. United Nations Children's Fund, United Nations University, World Health Organization. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. 2001.
5. Idelson L.I., Vorobiev P.A. Iron deficiency anemia. In: Guide to Hematology. A.I. Vorobiev, ed. Vol. 3. М.: Newdiamed; 2005.
6. Vorobiev A.I. Rational pharmacotherapy of diseases of the blood system. М.: Литера; 2009.
7. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133:30–39. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.

8. Breymann C., Auerbach M. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):152–159. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.152.
9. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–170. DOI: 10.1111/joim.13004.
10. Kohgo Y., Ikuta K., Ohtake T. et al. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol*. 2008;88(1):7–15. DOI: 10.1007/s12185-008-0120-5.
11. Imam M.U., Zhang S., Ma J. et al. Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients*. 2017;9(7):671. DOI: 10.3390/nu9070671.
12. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron Metabolism in Normal and Pathological Conditions. *Clinical oncohematology*. 2015;8(4):355–361 (in Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-362-367.
13. Lukina E.A., Smetanina N.S., Tsvetaeva N.V. and other National clinical guidelines. Iron overload: diagnosis and treatment. 2018.
14. Lima T.G., Benevides F.L.N., Esmeraldo Filho F.L. et al. Treatment of iron overload syndrome: a general review. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019;65(9):1216–1222. DOI: 10.1590/1806-9282.65.9.1216.
15. Anderson G.J., Frazer D.M. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1559S–1566S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155804.
16. Gafter-Gvili A., Schechter A., Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol*. 2019;142(1):44–50. DOI: 10.1159/000496492.
17. Means R.T., Krantz S.B. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood*. 1992;80:1639–1647. DOI: 10.1182/blood.V80.7.1639.1639.
18. Camaschella C., Nai A., Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020;105(2):260–272. DOI: 10.3324/haematol.2019.232124.
19. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907–916. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
20. Stuklov N.I. Ferrodeficiency syndromes in questions and answers. Iron deficiency, anemia and pregnancy: a hematologist's view. *Status Praesens*. 2017;5(42):136–140 (in Russ.).
21. Balashova E.A., Mazur L.I., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. The impact of iron deficiency correction in pregnant women on the perinatal period and children's health status. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(1):51–58 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-51-58.
22. Bencaiova G., Burkhardt T., Breymann C. Anemia-prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med*. 2012;23(6):529–533. DOI: 10.1016/j.ejim.2012.04.008.
23. Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156000.
24. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Dokueva R.S. Iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas. *Medical Council*. 2017;(13):58–62 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-13-58-62.
25. Radzinsky V.E., Ryabinkina T.S. Iron deficiency anemia in pregnant women: risks and opportunities for correction. *StatusPraesens*. 2017;2(38):1–8 (in Russ.).
26. Dvoretzky L.I. Anemia: strategy and tactics of diagnostic search. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2002;6:5–10 (in Russ.).
27. Auerbach M., Adamson J.W. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2016;91(1):31–38. DOI: 10.1002/ajh.24201.
28. Allen R.P., Auerbach S., Bahrain H. et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88(4):261–264. DOI: 10.1002/ajh.23397.
29. Allen R.P., Picchietti D.L., Auerbach M. et al. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Seep Med*. 2018;41:27–44. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.11.1126.
30. Maggini S., Pierre A., Calder P.C. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients*. 2018;10(10):1531. DOI: 10.3390/nu10101531.
31. Pogorelov V.M., Kozinets G.I., Kovaleva L.G. Laboratory and clinical diagnostics of anemias. M.: Medical Information Agency; 2004 (in Russ.).
32. Dolgov V.V., Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E. Laboratory diagnostics of anemias. Tver: LLC Provincial Medicine; 2001 (in Russ.).
33. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981–1989. DOI: 10.1182/blood-2015-05-642223.
34. Stoffel N.U., Cercamondi C.I., Brittenham G. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2017;4(11):e524–e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5.
35. Jaeggi T., Kortman G.A., Moretti D. et al. Iron fortification adversely affects the gut microbiome, increases pathogen abundance and induces intestinal inflammation in Kenyan infants. *Gut*. 2015;64(5):731–742. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307720.
36. Torshin I.Y., Gromova O.A., Limanova O.A. A meta-analysis of clinical studies on the use of iron fumarate for the prevention and treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Gynecology*. 2015;17(5):24–31 (in Russ.).
37. Baev O.R. Prevention and treatment of iron deficiency conditions during pregnancy: the use of a combination of iron and folic acid. *Pharmateca*. 2011;13:47–52 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лукина Елена Алексеевна — д.м.н., профессор, заведующая отделением орфанных заболеваний ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; 125167, Россия, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, д.4; ORCID iD 0000-0002-8774-850X.

Ледина Антонина Виталиевна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6; вице-президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН); 121165, Россия, г. Москва, Кутузовский просп., д.35; врач Клинического госпиталя Лапино «Мать и дитя»; 143081, Россия, Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, д.111; ORCID iD 0000-0001-6354-0475.

Роговская Светлана Ивановна — д.м.н., профессор, президент Российской ассоциации по генитальным инфекциям и неоплазии (РАГИН); 121165, Россия, г. Москва, Кутузовский просп., д.35.

Контактная информация: Лукина Елена Алексеевна, e-mail: elenalukina02@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 08.09.2020, поступила после рецензирования 01.10.2020, принята в печать 26.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Elena A. Lukina — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Orphan Diseases, National Medical Research Center of Hematology; 4, Novyy Zykovskiy pass., Moscow, 125167, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8774-850X.

Antonina V. Ledina — *Doct. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; Vice-President of the Russian Association of Genital Infections & Neoplasia; 35, Kutuzovskiy av., Moscow, 121165, Russian Federation; doctor, Lapino Clinical Hospital "Mother & Child"; 111, 1st Uspenskoe road, Lapino village, Moscow region, 143081, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6354-0475.

Svetlana I. Rogovskaya — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, President of the Russian Association of Genital Infections & Neoplasia; 35, Kutuzovskiy av., Moscow, 121165, Russian Federation.

Contact information: Elena A. Lukina, e-mail: elenalukina02@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 08.09.2020, revised 01.10.2020, accepted 26.10.2020.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-254-259

Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом

И.Ю. Ильина

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

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена актуальной проблеме — синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), часто встречающемуся эндокринному заболеванию, характеризующемуся гирсутизмом, ановуляцией и поликистозом яичников. Особое внимание уделено инсулинорезистентности, которая считается основным причинным фактором развития не только СПКЯ, но и метаболического синдрома (МС). Обоснована важность своевременного выявления метаболических нарушений, которые повышают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, осложнений беременности, включая гестационный сахарный диабет, гипертонию, что в свою очередь повышает вероятность преэклампсии и отслойки плаценты. Наличие МС у пациенток с СПКЯ ухудшает прогнозы в отношении фертильности и негативно влияет на результаты экстракорпорального оплодотворения у бесплодных женщин с СПКЯ. При описании лечения особое внимание уделено роли метформина, инозитолов, фолатов, витамина D, статинов в коррекции метаболических нарушений при СПКЯ и МС, снижении рисков сердечно-сосудистых осложнений и реализации фертильной функции. Осложняют течение заболевания нередко наблюдаемые у данной категории пациенток психические расстройства, включая депрессию, тревогу, биполярное расстройство и расстройство пищевого поведения, что необходимо учитывать при ведении пациенток и назначении терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, бесплодие, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, инозитолы, фолаты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ильина И.Ю. Особенности лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):254–259. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-254-259.

Specificities of the treatment for polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome

I.Yu. Il'ina

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses polycystic ovary syndrome (PCOS), a common endocrine disorder characterized by hirsutism, anovulation, and polycystic ovaries. Insulin resistance which is considered the major causative factor for both PCOS and metabolic syndrome is emphasized. The early diagnosis of metabolic disorders which increase the risk of cardiovascular complications and the complications of pregnancy (including gestational diabetes and hypertension which may result in preeclampsia and placental abruption) is of particular importance. The presence of metabolic syndrome in PCOS is associated with poor prognosis in terms of fertility and has a negative impact on the outcomes of in vitro fertilization in infertile women with PCOS. When describing treatment approaches, the role of metformin, inositol, folates, vitamin D, and statins in treating metabolic disorders in PCOS and metabolic syndrome, reducing the risks of cardiovascular complications, and realizing fertile function is highlighted. The course of PCOS is complicated by psychic disorders (i.e., depression, anxiety, bipolar disorder, or eating disorders) which are common in these women and should be considered when prescribing medications.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, infertility, metabolic syndrome, cardiovascular complications, inositol, folates.

FOR CITATION: Il'ina I.Yu. Specificities of the treatment for polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):254–259. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-254-259.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным расстройством у женщин репродуктивного возраста во всем мире [1–3]. СПКЯ определяют как гетерогенное заболевание, основными клиническими признаками которого являются нарушения менструального цикла, бесплодие, гиперандрогения и гирсутизм. Распространенность СПКЯ зависит от этнической принадлежности, экологических и генетических факторов, а также критериев, используемых для

его определения [3, 4]. Так, например, известно, что низкая масса тела при рождении и воздействие андрогенов на плод могут способствовать развитию фенотипа СПКЯ в течение жизни [5].

СПКЯ представляет собой конечную стадию порочного круга эндокринных нарушений, которые могут быть инициированы различными факторами. СПКЯ характеризуется «динамическим равновесием» между постоянно повышенным уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) и пониженным уровнем фолликулостимулирующего гор-

мона (ФСГ). В результате влияния высокой концентрации ЛГ на тека-клетки и клетки стромы яичника увеличивается синтез андрогенов, которые подвергаются периферическому превращению посредством ароматизации в эстрогены, а эстрогены в свою очередь поддерживают хроническую ановуляцию [3, 6]. Пониженный уровень ФСГ стимулирует рост фолликулов, однако их полного созревания и овуляции не происходит [3].

СПКЯ часто выявляется в подростковом или раннем репродуктивном возрасте у женщин с симптомами олигоменореи, гирсутизма или с жалобами на бесплодие. Однако риски для здоровья, связанные с СПКЯ, выходят далеко за рамки этих симптомов и, вероятно, сохраняются на долгие годы, вплоть до менопаузы и после нее [7, 8].

Особенности течения СПКЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В настоящее время выделены четыре фенотипа СПКЯ: 1) гиперандрогения, олиго-ановуляция, поликистоз яичников; 2) гиперандрогения, олиго-ановуляция; 3) гиперандрогения, поликистоз яичников; 4) олиго-ановуляция, поликистоз яичников. Каждый из перечисленных фенотипов СПКЯ имеет различные долгосрочные перспективы и последствия для здоровья и метаболизма [9].

Известно, что инсулинорезистентность играет важную роль в патогенезе СПКЯ и выявляется у 50–70% женщин с данной патологией [10]. Результаты исследований продемонстрировали, что пациентки с СПКЯ с любым индексом массы тела (ИМТ) могут иметь инсулинорезистентность, которая опосредует овуляторную дисфункцию при СПКЯ, нарушая гипоталамо-гипофизарно-яичниковую взаимосвязь [1, 2, 11]. Кроме того, инсулинорезистентность считается основным причинным фактором развития не только СПКЯ, но и метаболического синдрома (МС) [9, 12, 13]. Также установлено, что нарушения метаболизма инозитола связаны с инсулинорезистентностью и длительными микрососудистыми осложнениями сахарного диабета, что подтверждает роль инозитола или его производных в метаболизме глюкозы [14].

СПКЯ ассоциируется с множеством факторов, которые повышают риск развития осложнений при беременности, включая гестационный сахарный диабет и МС с гипертензией, что увеличивает вероятность преэклампсии и отслойки плаценты [1, 9]. Женщины с СПКЯ в большей степени подвержены развитию гипергомоцистеинемии по сравнению со здоровыми, что способствует нарушению овуляции и может приводить к прерыванию беременности. МС также связан с дефектами овуляции, зачатия, осложнениями беременности. На фоне МС увеличиваются потери беременности и уменьшается количество живорожденных детей, что указывает на то, что эти два состояния приводят к дефектам на различных репродуктивных стадиях [15].

СПКЯ связан с целым рядом метаболических осложнений, помимо инсулинорезистентности: ожирением, дислипидемией, гипертензией, обструктивным апноэ сна и неалкогольным жировым гепатозом. То есть у пациенток с СПКЯ есть риски развития МС, который приводит к увеличению частоты возникновения сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца, сердечно-сосудистых заболеваний и рака эндометрия [4, 13, 16]. Надо отметить, что, по мнению некоторых авторов, у женщин с СПКЯ более высок риск развития МС по сравнению с па-

циентками без эндокринопатии. Поэтому диагностика и лечение МС у женщин с СПКЯ может оказать существенное влияние на состояние здоровья этих пациенток и снизить уровень смертности и заболеваемости [17]. Также имеются данные о том, что повышенная распространенность МС наблюдается среди женщин с избыточной массой тела или ожирением с СПКЯ (отношение шансов (ОШ) 1,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,16–3,04), а не среди женщин с нормальным ИМТ, даже при наличии СПКЯ (ОШ 1,45; 95% ДИ 0,35–6,12) [18].

Кроме того, известно, что наличие МС у пациенток с СПКЯ снижает шансы наступления беременности и негативно влияет на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у бесплодных женщин с СПКЯ. Так, по результатам исследования, в котором участвовали 1508 женщин с СПКЯ с МС и без МС, оказалось, что пациентки с МС имели более продолжительное бесплодие по сравнению с пациентками без МС. Во время стимуляции яичников пациенткам с МС требовались значительно более высокие дозы препаратов и более длительное лечение. Они имели и более низкий пиковый уровень эстрадиола, меньшее количество извлеченных ооцитов, доступных эмбрионов. Суммарный коэффициент рождаемости показал, что МС отрицательно влияет на количество живорожденных [19].

Как свидетельствуют данные литературы, у пациенток с СПКЯ часто наблюдается дефицит витамина D, который может быть связан с метаболическими и эндокринными нарушениями при данном заболевании [20, 21]. Мета-анализ 30 исследований показал, что более низкие уровни витамина D в сыворотке крови были связаны с метаболическими и гормональными нарушениями у женщин с СПКЯ. В частности, у пациенток с СПКЯ и дефицитом витамина D чаще наблюдались инсулинорезистентность, более высокий индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) и нарушения липидного обмена по сравнению с пациентками без дефицита витамина D [20, 22].

По данным литературы, МС у пациенток с СПКЯ может снизить антиоксидантную активность организма и привести к развитию окислительного стресса. Снижение антиоксидантной активности при СПКЯ с МС связано с повышенным уровнем триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что может ухудшить течение данных заболеваний [23].

ДИАГНОСТИКА

Обследование пациенток с подозрением на СПКЯ включает тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование, выявление гирсутизма, ультразвуковое исследование органов малого таза с оценкой структуры яичников и исследование гормонального фона для подтверждения гиперандрогении и олиго-ановуляции [9, 24].

Согласованные критерии ASRM/ESHRE (American Society for Reproductive Medicine / European Society of Human Reproduction and Embryology, 2003) предполагают для постановки диагноза СПКЯ наличие любых двух из трех признаков: олиго-ановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма, поликистозной морфологии яичников по данным УЗИ [3, 23].

Учитывая связь с инсулинорезистентностью, у всех женщин с СПКЯ должна быть проведена оценка риска развития МС и его проявлений, включая сахарный диабет 2 типа, гипертензию, гиперлипидемию, а также рисков осложне-

ний, включая острый инфаркт миокарда и инсульт [1]. Необходимо выполнение перорального глюкозотолерантного теста каждые 1–2 года при сахарном диабете 2 типа в семейном анамнезе и в зависимости от ИМТ и ежегодно у женщин с нарушением толерантности к глюкозе [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Терапевтические мероприятия при СПКЯ зависят от фенотипа, жалоб и планов пациенток и должны быть направлены на достижение трех целей: 1) подавление и противодействие секреции и действию андрогенов; 2) улучшение метаболического статуса; 3) улучшение фертильности [9].

Методы лечения СПКЯ разнообразны по своим эффектам и мишеням и включают как нефармакологические, так и фармакологические подходы. Масса тела является основной мишенью терапии при СПКЯ. Так, снижение массы тела всего на 5% может восстановить регулярные менструации и повысить чувствительность к препаратам, вызывающим овуляцию и повышающим фертильность [1, 24]. Показано, что изменение образа жизни (повышение физической активности, ограничение потребления калорий) улучшает как метаболические, так и репродуктивные результаты [16].

Метформин является основным инсулинорезистизирующим препаратом, который используется в качестве адъювантной терапии у пациентов с инсулинорезистентностью и нарушенной толерантностью к глюкозе, а также у тех, кто планирует реализовать свою репродуктивную функцию. А у женщин с СПКЯ в пременопаузе прием метформина связан с уменьшением проявлений МС. Тиазолидиндионы рекомендованы женщинам с непереносимостью или устойчивостью к метформину, в то время как аналоги глюкагоноподобного пептида 1 показаны женщинам с ожирением и СПКЯ [5, 25, 26].

На сегодняшний день в лечении пациенток с СПКЯ большое внимания стали уделять инозитолу — медиаторам действия инсулина — в связи с тем, что дефицит D-хиро-инозитола, содержащего инозитол-фосфолипиды, может быть причиной развития инсулинорезистентности, часто наблюдаемой у пациенток с СПКЯ [27]. Кроме того, в исследованиях было показано, что некоторые изомеры инозитола, в частности мио-инозитол и D-хиро-инозитол, обладают инсулиномиметическими свойствами и эффективно снижают уровень глюкозы в крови после приема пищи [14]. Установлено, что обе изоформы инозитола способствуют нормализации функции яичников и метаболизма у пациенток с СПКЯ, хотя мио-инозитол более выраженно влиял на метаболический профиль, тогда как D-хиро-инозитол — на уровень андрогенов [28].

Оказалось, что введение инозитола при СПКЯ улучшает не только метаболические и гормональные показатели, но и нормализует функцию яичников и улучшает результаты использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Накопленные данные свидетельствуют о том, что он также способен улучшать фолликулогенез, повышать качество эмбрионов и увеличивать частоту наступления овуляции при стимуляции яичников для применения ВРТ у женщин с СПКЯ [29, 30].

Согласно данным, полученным Р.А. Regidor [31], введение 2000 мг мио-инозитола 2 р/сут и 200 мг фолиевой кислоты 2 р/сут в течение 12 нед. является безопасным и перспективным способом уменьшения выраженности симптомов и эффективного лечения бесплодия при СПКЯ.

Так, у пациенток на фоне лечения отмечалось снижение уровня тестостерона с 96,6 нг/мл до 43,3 нг/мл и повышение уровня прогестерона с 2,1 нг/мл до 12,3 нг/мл в среднем через 12 нед. лечения ($p < 0,05$). Кроме того, в ходе исследования выяснилось, что терапия мио-инозитолом у женщин с СПКЯ приводит к улучшению показателей оплодотворения и четкой тенденции повышения качества эмбрионов, т. е. использование мио-инозитола улучшает результаты протоколов ЭКО для пациенток с СПКЯ.

Сравнение метформина и инозитола показало их сопоставимую эффективность. Так, чувствительность к инсулину улучшалась в обеих группах лечения. Два инсулинорезистентизатора, метформин и мио-инозитол, показали свое положительное влияние при СПКЯ, которое выражалось в снижении ИМТ и повышении чувствительности к инсулину, а также улучшении менструального цикла без существенных различий между двумя методами лечения [32].

В исследованиях последних лет описаны особенности использования различных комбинаций мио-инозитола и D-хиро-инозитола с дополнительными соединениями, такими как микро- и макроэлементы, витамины, α -липоевая кислота, а также и без таких дополнений [33].

При этом было показано, что лечение D-хиро-инозитолом может быть полезным при введении низких доз, а прогрессирующее увеличение дозы приводит к потере его благоприятного влияния на репродуктивную функцию женщин и может ухудшить качество бластоцист, созданных в процессе ЭКО. Кроме того, в связи с тем, что D-хиро-инозитол является ингибитором ароматазы, при введении больших доз может повышаться уровень андрогенов [33]. Учитывая все вышеизложенное, приходим к выводу, что формы инозитола, используемые при лечении СПКЯ, должны быть тщательно подобраны. Результаты клинических исследований продемонстрировали, что соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола, равное 40:1, является оптимальным в их комбинации, применяемой для восстановления овуляции у женщин с СПКЯ [33]. При этом некоторые авторы указывают на положительное влияние инозитолов и в комбинации с соотношением 10:1, при использовании которой наблюдалось значительное снижение массы тела и снижение уровня свободного тестостерона, нормализация концентраций ФСГ, ЛГ и инсулина, а также значительное повышение в сыворотке крови концентрации глобулина, связывающего половые гормоны. Уровень глюкозы в сыворотке крови во время проведения перорального глюкозотолерантного теста снизился через 6 мес. лечения [34].

В литературе последних лет можно встретить данные, указывающие на положительное влияние длительного лечения α -липоевой кислотой в сочетании с мио-инозитолом на клинические и метаболические особенности женщин с СПКЯ [35]. На фоне лечения данной комбинацией препаратов в течение 18 мес. отмечалось снижение уровня инсулина, а также нормализация менструальной функции [35]. Другие авторы отмечали дополнительно снижение ИМТ и уменьшение объема яичников при динамическом наблюдении за пациентками [36–38].

На сегодняшний день активно рассматривается вопрос о пользе витамина D для пациенток с СПКЯ в связи с его ролью в патогенезе СПКЯ: в развитии овуляторной дисфункции на фоне дефицита витамина D, инсулинорезистентности, а также гиперандрогении [39]. Однако по результатам многих исследований оказалось, что витамин D

существенно не повлиял на метаболические и эндокринные показатели при СПКЯ, за исключением снижения уровня глюкозы в плазме крови во время орального глюкозотолерантного теста [21, 22, 39].

С другой стороны, имеются данные о влиянии совместного приема витамина D и пробиотиков на показатели психического здоровья, гормонального статуса, воспалительного и окислительного стресса у женщин с СПКЯ [40], а также влиянии совместного применения витамина D и омега-3 жирных кислот на клинические, метаболические и иммунологические показатели [41]. Были получены результаты, указывающие на то, что их совместное применение достоверно снижало уровень общего тестостерона, выраженность гирсутизма, уровень С-реактивного белка, малонового диальдегида — маркера окислительного стресса. Также отмечалось значительное снижение экспрессии генов интерлейкина 1, повышение экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) по сравнению с аналогичными результатами применения плацебо [41].

Проводились исследования и по оценке уровня витамина D в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ в зависимости от фенотипа заболевания, однако достоверных различий в уровне витамина D при различных фенотипах СПКЯ не обнаружено [42].

Несмотря на то что мнение большинства исследователей сводится к тому, что прием витамина D не оказывает положительного влияния на эндокринные и метаболические изменения при СПКЯ [22, 39], тем не менее в ряде исследований показано, что дефицит витамина D усугубляет метаболические нарушения [20, 21, 23, 40, 41], в связи с чем мы считаем целесообразным его назначение в качестве одного из лечебных компонентов при СПКЯ.

Лечение клинических проявлений СПКЯ включает в себя использование комбинированных контрацептивов при нарушениях менструального цикла и гирсутизме [10].

Для всех без исключения женщин, планирующих беременность, обязателен прием фолатов в суточной дозе 400–800 мкг не менее чем за 3 мес. до наступления беременности и как минимум на протяжении всего I триместра. Российская Федерация является эндемической зоной по дефициту фолатов: их поступление с пищей составляет не более 240 мкг при рекомендуемой суточной дозе 400 мкг. При этом почти у 60% беременных диагностируется их недостаточность. Дефицит фолатов вызывает нарушение эмбриогенеза и формирование врожденных пороков развития, в т. ч. незаращение нервной трубки (*spina bifida*, анэнцефалия, грыжи мозговых оболочек, спинного мозга и головного мозга) [43]. Поэтому прием фолатов необходим в качестве прегравидарной подготовки и при поддержке беременности в ранние сроки.

Пациентки с СПКЯ относятся к группе риска по развитию дефектов нервной трубки в связи с наличием метаболических особенностей при данном заболевании. Также, учитывая статистически значимую корреляцию между гипергомоцистеинемией и избыточной массой тела, пациенток с ожирением в соответствии с рекомендациями FIGO (2015) следует относить к группе высокого риска по развитию врожденных пороков развития (ВПР) [43]. В связи с этим пациенткам с СПКЯ важно нормализовать фолатный статус в целях профилактики развития ВПР.

В качестве средства, направленного на нормализацию метаболических и эндокринных нарушений, может быть рекомендован Дифертон®, в состав которого

входят мио-инозитол и D-хиро-инозитол в соотношении 40:1, которое, как было сказано выше, по данным некоторых исследований, на сегодняшний день считается оптимальным [33]. При назначении инозитолов в данном соотношении ожидается восстановление овуляции, снижение ИМТ, уровня свободного тестостерона, инсулина и глюкозы [33, 34]. Данная биологически активная добавка содержит α -липоевую кислоту, которая в сочетании с мио-инозитолом способствует снижению уровня инсулина и нормализации менструальной функции [35]. Также в состав Дифертона® входит фолиевая кислота, дотация которой при прегравидарной подготовке обязательна. Кроме того, фолиевая кислота у пациенток с СПКЯ и повышенной массой тела является профилактикой гипергомоцистеинемии, повышающей риск развития гиперкоагуляционного синдрома и осложнений беременности.

Лечение женщин с СПКЯ и ановуляторным бесплодием следует начинать с перорального средства, такого как цитрат кломифена, в ином случае рекомендуется проводить стимуляцию овуляции гонадотропинами [1, 2, 24].

Вариантами лечения бесплодия и при наличии сопутствующей патологии (трубно-перитонеального фактора бесплодия, эндометриоза, миомы матки, объемных образований в области придатков) показано проведение лапароскопии и, при необходимости, применение ВРТ [10].

Пациенткам с СПКЯ и МС в некоторых случаях рекомендуют прием статинов. Показано, что статины снижают уровень тестостерона либо самостоятельно, либо в комбинации с оральными контрацептивами, однако при их применении не отмечено нормализации менструального цикла, возникновения спонтанной овуляции, уменьшения выраженности гирсутизма или акне. Известно, что статины снижают уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, но не влияют на уровень липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка, инсулина натощак или течение инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ. Не было проведено долгосрочных исследований влияния статинов на клинические сердечные исходы у женщин с СПКЯ [1].

На сегодняшний день пациенткам с СПКЯ и МС все чаще предлагают методы бариатрической хирургии при определенных условиях и при неэффективности ранее проведенной терапии [16, 27]. Так, в исследовании с участием 930 женщин, перенесших бариатрическую операцию, отмечалось достоверное снижение ИМТ, маркеров дислипидемии в послеоперационном периоде ($p < 0,05$). При СПКЯ наблюдалось значительное снижение уровня андрогенов ($p < 0,05$). Однако не выявлено достоверного снижения объема яичников в послеоперационном периоде ни у пациенток с СПКЯ, ни в контрольной группе [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, женщины с СПКЯ подвержены риску развития метаболических нарушений, включая ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемию. Кроме того, нередко у данной категории пациенток наблюдаются психические расстройства, включая депрессию, тревогу, биполярное расстройство и нарушение пищевого поведения. Поэтому так важно подобрать адекватное лечение, которое будет направлено не только на устранение клинических проявлений СПКЯ, но и на профилактику развития возможных осложнений. Правильная диагностика и лечение СПКЯ

необходимы для решения проблем пациенток, связанных с реализацией фертильной функции, а также для предотвращения метаболических, эндокринных, психиатрических и сердечно-сосудистых осложнений [10].

Благодарность

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

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to JC «Akvion» for the assistance in technical edition of this publication

Литература/References

1. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415–1426. DOI: 10.4158/EP15748.DSCPT2.
2. Meier R.K., Meier R.K. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am.* 2018;53(3):407420. DOI: 10.1016/j.cnur.2018.04.008.
3. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение: научно-практическое руководство. М.: ВИДАР; 2016. [Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V., Dedov I.I. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment: scientific and practical guidance. M.: VIDAR; 2016 (in Russ.).]
4. Ali A.T. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynkol.* 2015;80(4):279–289.
5. Macut D., Bjekic-Macut J., Rahelic D., Doknic M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:163–170. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.06.011.
6. Норвиц Э.Р., Шордж Д.О. Наглядное акушерство и гинекология. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010:54–56. [Norvitz E.R., Shorj D.O. Visual obstetrics and gynecology. Translation from English. M.: GEOTAR-Media; 2010: 54–56 (in Russ.).]
7. Cooney L.G., Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertil Steril.* 2018;110(5):794–809. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.021.
8. Brennan K.M., Kroener L.L., Chazenbalk G.D., Dumesic D.A. Polycystic Ovary Syndrome: Impact of Lipotoxicity on Metabolic and Reproductive Health. *Obstet Gynecol Surv.* 2019;74(4):223–231. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000661.
9. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321–336. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698.
10. Sirmans S.M., Pate K.A. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1–13. DOI: 10.2147/CLEP.S37559.
11. Jeanes Y.M., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97–105. DOI: 10.1017/S0954422416000287.
12. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):118–127. DOI: 10.1177/1479164119827611.
13. Banuls C., Rovira-Llopis S., Martinez de Marañon A. et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS. *Metabolism.* 2017;71:153–162. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.02.012.
14. Croze M.L., Soulage C.O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013;95(10):1811–1827. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.05.011.
15. Chang H., Xie L., Ge H. et al. Effects of hyperhomocysteinaemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(6):990–998. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.12.046.

16. De Sousa S.M., Norman R.J. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:140–151. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.01.006.
17. Otaghi M., Azami M., Khorshidi A. et al. The association between metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1481–1489. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.01.002.
18. Lim S.S., Kakoly N.S., Tan J.W. et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev.* 2019;20(2):339–352. DOI: 10.1111/obr.12762.
19. He Y., Lu Y., Zhu Q. et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):138.e1–138.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.011.
20. He C., Lin Z., Robb S.W., Ezeamama A.E. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(6):4555–4577. DOI: 10.3390/nu7064555.
21. Trummer C., Pilz S., Schwetz V. et al. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. *Endocr Connect.* 2018;7(3):R95–R113. DOI: 10.1530/EC-18-0009.
22. Krul-Poel Y.H., Koenders P.P., Steegers-Theunissen R.P. et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(12): e0204748. DOI: 10.1371/journal.pone.0204748.
23. Osibogun O., Ogunmoroti O., Michos E.D. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399–404. DOI: 10.1016/j.tcm.2019.08.010.
24. Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). 2015. [Clinical guidelines. Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment). 2015 (in Russ.).]
25. Zhou J., Massey S., Story D., Li L. Metformin: an old drug with new applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):2863. DOI: 10.3390/ijms19102863.
26. Sam S., Ehrmann D.A. Metformin therapy for the reproductive and metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2017;60(9):1656–1661. DOI: 10.1007/s00125-017-4306-3.
27. Saleem F., Rizvi S.W. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2017;9(11): e1844. DOI: 10.7759/cureus.1844.
28. Pizzo A., Lagana A.S., Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(3):205–208. DOI: 10.3109/09513590.2013.860120.
29. Garg D., Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1979654. DOI: 10.1155/2016/1979654.
30. Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
31. Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(2):/j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml. DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067.
32. Fruzzetti F., Perini D., Russo M. et al. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):39–42. DOI: 10.1080/09513590.2016.1236078.
33. 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.
34. Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A. et al. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002.
35. Fruzzetti F., Fidecicchi T., Palla G., Gambacciani M. Long-term treatment with alpha-lipoic acid and myo-inositol positively affects clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(2):152–155. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640673.

36. Rago R., Marcucci I., Leto G. et al. Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing in vitro fertilization: a pilot study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015;29(4):913–923.
37. Genazzani A.D., Shefer K., Della Casa D. et al. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(5):583–590. DOI: 10.1007/s40618-017-0782-z.
38. Artini P.G., Obino M.R., Micelli E. et al. Effect of d-chiro-inositol and alpha-lipoic acid combination on COH outcomes in overweight/obese PCOS women. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(9):755–759. DOI:10.1080/09513590.2020.1737007.
39. Trummer C., Schwetz V., Kollmann M. et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019;58(5):2019–2028. DOI: 10.1007/s00394-018-1760-8.
40. Ostadmohammadi V., Jamilian M., Bahmani F., Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):5. DOI: 10.1186/s13048-019-0480-x.
41. Jamilian M., Mansury S., Bahmani F. et al. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):80. DOI: 10.1186/s13048-018-0457-1.
42. Eftekhari M., Mirhashemi E.S., Molaei B., Pourmasumi S. Is there any association between vitamin D levels and polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes? *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64(1):11–16. DOI: 10.20945/2359-3997000000177.
43. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол. Междисциплинарная ассоциация специалистов репродуктивной медицины. М.; 2016.
[Pregnancy preparation. Clinical protocol. Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Professionals. M.; 2016 (in Russ.).]
44. Christ J.P., Falcone T. Bariatric surgery improves hyperandrogenism, menstrual irregularities, and metabolic dysfunction among women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Obes Surg*. 2018;28(8):2171–2177. DOI: 10.1007/s11695-018-3155-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.09.2020, поступила после рецензирования 14.10.2020, принята в печать 10.11.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Irina Yu. Il'ina — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Contact information: Irina Yu. Il'ina, e-mail: iliyina@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 21.09.2020, revised 14.10.2020, accepted 10.11.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-260-266

Менопаузальный метаболический синдром и риски назначения менопаузальной гормональной терапии. Пути решения

А.Э. Эседова¹, Н.Г. Уруджева¹, И.Ю. Ильина²¹ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Россия²ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Климактерический период — это физиологический переходный период в жизни женщины, когда наблюдается постепенное снижение и выключение функции яичников. Именно в этот период часто развивается менопаузальный метаболический синдром (ММС), который характеризуется увеличением массы висцерального жира, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, вызывающими нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена. В статье рассмотрены факторы, повышающие вероятность развития ММС и возникающие при этом риски. Описаны методики диагностики, подходы к лечению ММС, возможности и особенности назначения менопаузальной гормональной терапии (МГТ), ожидаемые от нее эффекты. Сложности МГТ обусловлены отсутствием оптимального препарата, который обеспечивал бы поддержание функций сердечно-сосудистой системы, костной системы, функции мозга, оптимальной массы тела и имел бы минимальный риск побочных эффектов и развития осложнений. В то же время правильно подобранная гормональная терапия климактерических нарушений у женщин в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периодах является эффективным и безопасным методом профилактики и лечения ММС, создающего предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопауза, климакс, метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, менопаузальная гормональная терапия, венозная тромбоземболия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Эседова А.Э., Уруджева Н.Г., Ильина И.Ю. Менопаузальный метаболический синдром и риски назначения менопаузальной гормональной терапии. Пути решения. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):260–266. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-260-266.

Menopausal metabolic syndrome and the risks of menopausal hormone therapy: the solutions

A.E. Esedova¹, N.G. Urudzheva¹, I.Yu. Il'ina²¹Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Climacteric is a physiological period of woman's life starting from the decline in ovarian activity until the end of ovarian function. This period is commonly accompanied by the development of menopausal metabolic syndrome characterized by the increase in visceral fat mass, insulin resistance, and hyperinsulinemia which result in the disorders of carbohydrate, lipid, and purine metabolism. This paper reviews the factors increasing the risk of metabolic syndrome during menopause. Diagnostic techniques for metabolic syndrome are described. Treatment approaches to menopausal metabolic syndrome, the potentialities and specifics of menopausal hormone therapy (MHT), its anticipated effects are discussed. The difficulties with MHT are accounted for by the lack of an optimal medication which will maintain the functioning of cardiovascular system, skeletal system, brain, and optimal weight and also has a minimal risk of side effects and complications. Meanwhile, adequate MHT for climacteric disorders in perimenopausal and early postmenopausal women is an effective and safe treatment for menopausal metabolic syndrome considered as a prerequisite for cardiovascular diseases and type 2 diabetes.

KEYWORDS: menopause, climax, metabolic syndrome, obesity, hypertension, diabetes, menopausal hormone therapy, venous thromboembolism.

FOR CITATION: Esedova A.E., Urudzheva N.G., Il'ina I.Yu. Menopausal metabolic syndrome and the risks of menopausal hormone therapy: the solutions. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):260–266. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-260-266.

ВВЕДЕНИЕ

Климактерический период (климакс, климактерий) — это физиологический переходный период в жизни женщины, когда наблюдается постепенное снижение и выключение функции яичников [1].

Выпадение функции яичников со значительным снижением биосинтеза эстрадиола и прогестерона приводит к гормональной перестройке в организме женщины и сопровождается клиническими проявлениями, характерными для постменопаузального периода [2]. Эстрадиол, поми-

мо того, что является гормоном репродуктивной системы, также обеспечивает гомеостаз, участвует в регуляции утилизации и сохранения энергии; его дефицит постепенно приводит к развитию менопаузального метаболического синдрома (ММС) [1, 3].

Эстрогены играют важную роль в биологии жировой ткани: снижают число рецепторов к андрогенам в висцеральной жировой ткани, препятствуют распределению жировой ткани по висцеральному типу, благоприятно действуют на нейроэндокринный контроль пищевого поведения. Эстрогены напрямую влияют на углеводный обмен за счет уменьшения базального уровня инсулина и опосредованно — за счет повышения синтеза глобулинов, связывающих половые гормоны (ГСПГ) в печени, что приводит к снижению биодоступности андрогенов. Также эстрогены обладают антипролиферативным действием на гладкомышечные клетки сосудов (сосудорасширяющий эффект), снижают уровень альдостерона, кортизола и др. [3, 4].

Метаанализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения метаболический синдром (МС) выявляется у 10–84% в зависимости от географического региона, городской или сельской среды, индивидуальных демографических характеристик населения (пол, возраст, расовое и этническое происхождение), а также критериев, используемых для определения МС [3]. В России распространенность МС колеблется от 20% до 35%, причем у женщин он встречается в 2,5 раза чаще и с возрастом число больных увеличивается. В постменопаузальном периоде МС наблюдается у 40% женщин [4, 5].

По данным Международного агентства исследования рака ожирение увеличивает риск развития многих злокачественных процессов, включая рак молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря и эндометрия [4, 6]. Эти данные подтверждаются рядом других исследователей [7, 8]. Так, МС у женщин ассоциировался с раком эндометрия (отношение рисков (ОР) 1,61; $p=0,001$), поджелудочной железы (ОР 1,58; $p<0,0001$), молочной железы в постменопаузе (ОР 1,56; $p=0,017$), прямой кишки (ОР 1,52; $p=0,005$) и колоректального рака (ОР 1,34; $p=0,006$). Таким образом, МС является ведущей проблемой общественного здоровья и клинической проблемой во всем мире [3].

ФАКТОРЫ РИСКА МС

К причинам, которые способствуют развитию МС, относятся: генетическая предрасположенность, пожилой возраст, постменопаузальный статус женщин, поведенческие факторы (малоподвижный образ жизни, преобладание жирной пищи в рационе), низкий социально-экономический статус [4].

В литературе можно встретить информацию о влиянии кишечной микробиоты на развитие МС [9]. Так, одним из главных регуляторов циркуляции эстрогенов является микробиом кишечника. Кишечная микробиота регулирует эстрогены через секрецию β -глюкуронидазы, фермента, который деконъюгирует эстрогены в их активные формы. При нарушении этого процесса через дисбактериоз кишечной микробиоты, характеризующийся более низким микробным разнообразием, снижается деконъюгация, что обуславливает уменьшение уровня циркулирующих эстрогенов. Последнее, в свою очередь, может способствовать развитию таких состояний, как ожирение, МС,

рак, гиперплазия эндометрия, эндометриоз, синдром поликистозных яичников, сердечно-сосудистые заболевания и нарушение когнитивных функций [9].

Также имеются данные о том, что женщины с дефицитом витамина D имеют более высокий риск развития МС, гипертриглицеридемии и низкого уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), чем женщины с адекватным уровнем данного витамина [10].

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии [4].

Женщины в пери- и постменопаузе особенно подвержены риску развития МС из-за старения и потери защитного действия эстрогенов на организм. Также, по мнению некоторых авторов, на частоту развития МС влияет интеллектуальная работа, связанная с малоподвижным образом жизни и стрессом на работе [11]. Те же авторы утверждают, что распространенность МС зависит от индекса массы тела (ИМТ), накопления жира в организме, паритета, тяжести симптомов менопаузы и отсутствия физической активности и не зависит от возраста 44–66 лет, уровня образования, семейного положения или применения менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [11, 12].

ММС — это сочетание метаболических изменений, которые возникают на фоне угасания функции яичников, и включают в себя: прибавку массы тела с формированием абдоминального ожирения, инсулинорезистентность и дислипидемию, снижение уровня ГСПГ, позже развиваются микроальбуминурия, нарушения в системе фибринолиза и коагуляции [1].

Интересно отметить, что, по данным некоторых исследований, во время менопаузального перехода у женщин быстрее нарастает тяжесть МС в пре- и перименопаузе, чем в постменопаузальный период. Эти данные позволили авторам сделать вывод о том, что более высокая распространенность МС у женщин в постменопаузе может быть вызвана в большей степени изменениями, происходящими во время менопаузального перехода, чем самой постменопаузой [13].

Накопление висцерального жира, характеризующееся постепенным увеличением окружности талии, особенно у женщин с нормальной массой тела, идет постепенно и является важным предиктором метаболических нарушений (инсулинорезистентности, сахарного диабета (СД) 2 типа и дислипидемии), выступающих основой для формирования МС [14].

По данным некоторых авторов, чем ниже уровень эстрадиола, тем более выражены проявления ММС и изменения в липидном профиле в сторону увеличения содержания атерогенных фракций. Кроме того, развитие МС значительно ухудшает течение имеющихся заболеваний, таких как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность, снижает устойчивость к физической нагрузке, трудоспособность и качество жизни. Все вышеперечисленные изменения в организме женщины на фоне дефицита эстрогенов значительно затрудняют подбор адекватной медикаментозной терапии [1, 13, 14].

Артериальная гипертензия — один из основных симптомов МС. Довольно часто АГ выступает как первичное звено в патогенезе развития МС. При неадекватном лечении АГ ухудшается периферическое кровообращение, что обу-

словливает снижение чувствительности тканей к инсулину и, следовательно, формирование относительной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [4].

Многие годы считалось, что ожирение является протективным фактором развития вазомоторных симптомов, так как в жировой ткани происходит ароматизация тестостерона в эстрогены. Однако в крупных наблюдательных исследованиях было показано, что ожирение — один из главных факторов, предрасполагающих к появлению приливов [15]. Кроме того, в литературе приводятся данные, демонстрирующие связь между приливами и кардиоваскулярным риском, что позволяет считать вазомоторные симптомы фактором, сопряженным с повышенной вероятностью развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [16–18].

Артериальные события, встречающиеся у пациенток в постменопаузальном периоде, включают инфаркт миокарда, ишемический инсульт, геморрагический инсульт и периферические артериальные события. Они только вторично зависят от повышенной коагуляции, в основном они зависят от факторов риска развития атеросклероза (дислипидемии, СД, гипертензии, ожирения и курения) [17, 18].

Диагностика ММС

При выявлении МС ожирение у пациентки определяется по ИМТ. Однако ИМТ не дает информации о количестве и характере распределения жировой ткани [1], поэтому для получения полной картины ожирения используют несколько методов. Истинное накопление висцерального жира можно оценить при помощи компьютерной томографии или методом двойной рентгеновской абсорбциометрии. Многими исследователями доказано наличие прямой корреляции между количеством жировой клетчатки в области внутренних органов и окружностью талии (ОТ) [19], что позволяет использовать измерение ОТ для выявления висцерального ожирения [19]. То есть ОТ является лучшим маркером накопления абдоминального жира, чем ИМТ, но констатации увеличения ОТ тоже недостаточно для диагностики висцерального ожирения [4, 15, 19]. Наиболее простой и часто используемый в клинической практике метод — определение отношения ОТ к окружности бедер (ОБ). При $ОТ/ОБ > 0,8$ диагностируют абдоминальное ожирение, когда накопление жира приходится в основном на область передней брюшной стенки [1].

Кроме того, помимо центрального ожирения, для постановки диагноза МС необходимо наличие еще как минимум двух признаков из нижеперечисленных:

- ♦ повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л;
- ♦ снижение уровня ЛПВП $< 1,2$ ммоль/л;
- ♦ повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л;
- ♦ повышение артериального давления (АД) до 130/85 мм рт. ст. и выше или лечение ранее диагностированной АГ;
- ♦ повышение уровня глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л при условии, что содержание глюкозы в плазме крови через 2 ч при пероральном глюкозотолерантном тесте составляет менее 7,8 ммоль/л;
- ♦ нарушение толерантности к глюкозе (содержание глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой составляет $> 7,8$ ммоль/л и $< 11,1$ ммоль/л) [4].

Учитывая характер сопутствующей патологии при МС, необходимо рассчитывать риски развития артериальных

событий и индивидуальный сердечно-сосудистый риск, принимая во внимание не только классические компоненты шкалы SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) (возраст, АД, уровень холестерина), но и содержание в крови ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов [17, 20, 21]. Полученный результат может помочь в выборе адекватного лечения с учетом противопоказаний и рисков развития осложнений на фоне проводимой терапии.

Генетический риск ССЗ оценивается клинически. Наличие тромбофилии повышает риск тромбоза у женщин, принимающих женские гормоны. Согласно данным, представленным в литературе, тромбофилия широко распространена среди женщин с тромбоемболическими явлениями, которые использовали препараты МГТ более года [22]. Бесспорно, определение полиморфизма генов свертывающей системы крови приносит пользу, но это дорогостоящее исследование, в большей степени направленное на выявление риска венозной тромбоемболии (ВТЭ), должно иметь четкие показания. Интересен тот факт, что его отрицательный результат вовсе не исключает вероятность наследования мутации, связанной с кардиоваскулярным риском, но не вошедшей в диагностическую панель или еще не известной. Клиническая оценка риска артериального тромбоза отличается от таковой венозного тромбоза [17, 23, 24]. Во внимание принимаются только родственники первой линии, перенесшие инфаркт миокарда или ишемический инсульт: мужчины в возрасте до 55 лет и женщины в возрасте до 65 лет [17]. Семейный и личный анамнез тромбоза должен быть тщательно изучен у всех женщин перед началом или продолжением приема гормональных препаратов, и отягощенный анамнез может потребовать проведения скрининга на наличие тромбофилий [22].

В литературе можно встретить рекомендации, основанные на исследованиях биомаркеров риска тромбоза на фоне приема МГТ. Результаты таких исследований показали, что более низкий уровень протеинов С и S, а также более высокий уровень D-димера, протромбинового индекса и плазмин-антиплазминового комплекса ассоциировались с риском развития тромбоза в будущем (коэффициент вероятности 1,9–3,2) [25]. Наибольшая ассоциация была для D-димера: отношение шансов 6,0 (95% ДИ 3,6–9,8). Женщины с тремя и более аномальными биомаркерами имели 15,5-кратно повышенный коэффициент развития тромбоза (95% ДИ 6,8–35,1). Представленные данные подтверждают возможность клинического применения D-димерного тестирования до назначения гормональной терапии и на фоне приема МГТ [25].

Также имеются сведения о том, что в качестве маркера риска тромбоза может служить уровень ГСПГ [26], так как он указывает на общую эстрогеновую насыщенность. В ходе исследования уровень ГСПГ был выше у женщин, у которых развился рецидивирующий венозный тромбоз на фоне МГТ. ГСПГ коррелировал с несколькими ингибиторами свертывания крови, но изменение ГСПГ, индуцированное МГТ, было связано только с изменением резистентности к протеину С [26].

Лечение ММС

При лечении пациенток с ММС терапевтические мероприятия должны быть направлены на основные звенья патогенеза данного патологического состояния [4, 27] и предполагают нормализацию массы тела, достижение ме-

таблического контроля, нормализацию АД, профилактику развития острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений. Для этого в первую очередь необходимо изменить стереотип питания, вести подвижный образ жизни и отказаться от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем) [4].

В литературе имеются интересные данные об эффективности низкокалорийной диеты. Так, оказалось, что такая диета эффективно способствует снижению уровня общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП у женщин в перименопаузе, но практически не влияет на эти показатели у женщин в постменопаузе [1, 4, 23].

В дополнение к контролю массы тела и повышению физической активности может быть рекомендовано проведение МГТ [28]. Однако при наличии абсолютных противопоказаний препараты МГТ не назначаются, а решается вопрос об использовании альтернативных методов лечения. Кроме того, пациенткам с ИМТ более 40 кг/м² МГТ противопоказана и не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной [28, 29].

Известно, что МГТ женщинам в раннем постменопаузальном периоде и/или в возрасте моложе 60 лет и борьба с избыточной массой тела снижают общую смертность на 30–52% и способствуют первичной профилактике ряда злокачественных опухолей (в т. ч. рака молочной железы), СД 2 типа и ССЗ [14, 16, 30]. Кроме того, на фоне МГТ уменьшается выраженность вазомоторных и депрессивно-тревожных расстройств, снижается риск развития остеопении/остеопороза, генитоуринарного синдрома и других состояний, связанных со старением на фоне дефицита эстрогенов [1, 4, 16]. Эстрадиол улучшает течение имеющихся ССЗ, влияя на частоту приступов стенокардии и подъемов АД. У женщин с ангиографически подтвержденной коронарной болезнью сердца выживаемость на фоне приема эстрогенов значительно выше [16, 31, 32].

Однако имеются данные, противоречащие вышесказанным эффектам МГТ [31]. Авторы провели анализ многочисленных исследований и пришли к выводу, что применение МГТ у пациенток в постменопаузе для первичной или вторичной профилактики ССЗ малоэффективно и, кроме того, увеличивает риск инсульта и венозных тромбозмболических событий [31]. Однако при проведении анализа с учетом времени начала МГТ оказалось, что среди тех, кто начал гормональную терапию менее чем через 10 лет после наступления менопаузы, регистрировалась более низкая смертность (ОР 0,70; 95% ДИ 0,52–0,95) и более низкая частота развития ИБС (ОР 0,52; 95% ДИ 0,29–0,96), хотя они все еще были подвержены повышенному риску ВТЭ (ОР 1,74; 95% ДИ 1,11–2,73) по сравнению с женщинами, не применяющими лечения. У тех, кто начал лечение более чем через 10 лет после наступления менопаузы, МГТ мало влияет на смертность или развитие ИБС, но ассоциирована с более высоким риском инсульта (ОР 1,21; 95% ДИ 1,06–1,38) и ВТЭ (ОР 1,96; 95% ДИ 1,37–2,80) [31]. Таким образом, наиболее благоприятное время для назначения МГТ — перименопаузальный или ранний постменопаузальный периоды [4].

В других работах представлены свидетельства того, что при назначении МГТ сразу после наступления менопаузы реже развивается ИБС, снижается смертность, а также значительно уменьшаются частота различных симптомов менопаузы и риск переломов на фоне остеопороза, улучшается качество жизни [32]. У здоровых жен-

щин в возрасте 50–60 лет пользы от приема МГТ может быть больше, чем вреда, связанного с рисками при ее применении [33–35].

На сегодняшний день получены доказательства того, что МГТ не только не провоцирует дополнительный набор массы тела, но способна его предотвращать и препятствовать абдоминальному перераспределению жира [36]. Накопление абдоминальной жировой массы в постменопаузальном периоде снижается на фоне терапии эстрогенами, при этом уменьшается общая жировая масса, улучшается чувствительность к инсулину и снижается частота развития СД 2 типа [36, 37].

По данным литературы, МГТ ассоциируется с более низким уровнем глюкозы натощак, общего холестерина, систолического АД, ИМТ, ОТ и соотношения ОТ/ОБ как у пациенток с СД 2 типа, так и у пациенток без СД 2 типа. У женщин, не страдающих диабетом, МГТ значительно снижает риски развития ММС [35, 36, 38].

У женщин с СД 2 типа и низким риском ССЗ пероральные эстрогены предпочтительны, в то время как трансдермальный путь введения препаратов желателен для пациенток с СД 2 типа в сочетании с факторами риска ССЗ, например ожирением. В любом случае рекомендуется использовать прогестаген с нейтральным влиянием на метаболизм глюкозы, например прогестерон, дидрогестерон или трансдермальный норэтистерон [39, 40].

В литературе имеются данные, указывающие на положительное влияние МГТ на мигрень. Перименопауза характеризуется повышенной распространенностью мигрени у женщин. На появление мигрени влияют колебания уровня эстрогена: снижение его уровня является причиной возникновения ежемесячных приступов мигрени без ауры, в то время как высокие уровни эстрогена могут вызвать мигрень с аурой. Поддержание стабильного уровня эстрогенов в таких случаях может принести облегчение. Известно, что при мигрени с аурой противопоказано применение комбинированных оральных контрацептивов в отличие от препаратов МГТ, содержащих биоидентичные эстрогены. Женщинам с мигренью с аурой и без ауры рекомендуется использование трансдермальных форм, что сводит к минимуму риск развития нежелательных побочных эффектов [41].

Известно, что МГТ действенна при неврологических заболеваниях. Были проведены эпидемиологические исследования влияния МГТ на нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [42, 43]. Показано, что МГТ значительно снижает риск возникновения и прогрессирования болезни Альцгеймера (ОР 0,672; 95% ДИ 0,581–0,779; $p < 0,001$) и болезни Паркинсона (ОР 0,47; 95% ДИ 0,368–0,600; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, т. е. была подтверждена положительная роль эстрогенов в лечении данных заболеваний [42]. Известно также, что эстрогены увеличивают содержание в плазме прокоагулянтных факторов и фибриногена, понижают активность всех механизмов антикоагуляции. При этом усиление коагуляции не зависит от пути введения препарата, но напрямую зависит от его дозы [44].

Кроме того, имеются данные, указывающие на то, что при приеме гормональных препаратов снижается кровоток за счет расширения вен, т. е. увеличения их емкости. Установлено также, что на фоне длительной МГТ изменяется функциональная активность эндотелия посредством воздействия на липидный и углеводный метаболизм [45, 46].

К сожалению, на сегодняшний день нет универсального гормонального препарата, который бы снижал все риски ССЗ. Так, МГТ снижает риск артериальных заболеваний, характерных для постменопаузального периода, но характеризуется более высоким риском ВТЭ [44]. При этом тромботический риск зависит от дозы эстрогена и типа прогестагена [46], т. е. не только эстрогены негативно влияют на гемостаз, но и гестагены.

Известно, что пероральный путь введения препарата, в отличие от трансдермального, повышает уровни прокоагулянтных факторов в плазме крови, так как только при приеме препаратов внутрь стероиды попадают в печень — основное место их синтеза. Кроме того, эффект стероидов на коагуляцию и фибринолиз зависит от дозы. Прием эстрогенов в высокой дозе является фактором риска развития ВТЭ, хотя большинство прогестинов в монотерапии не влияют на уровень факторов свертывания [44].

До сегодняшнего дня МГТ как средство коррекции климактерического синдрома и метаболических нарушений не столь широко применяется из-за риска возможных осложнений [47]. На готовность женщины применять МГТ могут повлиять мнение медицинских работников и их осведомленность о МГТ. Очень важна информированность пациентки о преимуществах и недостатках МГТ [48].

При подборе препаратов для МГТ важно найти баланс между риском ВТЭ и артериальных событий, выбор препарата должен быть индивидуальным. У женщин с повышенным ИМТ и пожилых наиболее высок риск ВТЭ и артериальных заболеваний [49]. Так как влияние МГТ на метаболизм липидов (атеросклероз) длительное, а на риск ВТЭ — быстрое, выбор может быть сделан на основе риска ВТЭ на момент назначения и вероятной продолжительности (краткосрочной или долгосрочной) использования гормональных препаратов [44, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день нет оптимального препарата для МГТ, который максимально обеспечивал бы поддержание функции сердечно-сосудистой системы, костной системы, функции мозга, оптимальной массы тела и имел бы минимальный риск побочных эффектов и развития осложнений. Однако из множества препаратов в каждом конкретном случае можно подобрать наиболее подходящий с учетом особенностей анамнеза и сопутствующей патологии у пациентки. Необходимо помнить о том, что при выборе препарата для МГТ значение имеет не только низкая доза эстрогена, но и характеристики прогестагена в составе комбинированной МГТ. Правильно подобранная гормональная терапия климактерических нарушений у женщин в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периодах является эффективным и безопасным методом профилактики и лечения ММС, создающего предпосылки для развития ССЗ и СД 2 типа.

Литература

1. Сметник В.П. Медицина климактерия. М.: Литера; 2006.
2. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э., Жданова М.С. Влияние дисплазии соединительной ткани на развитие пролапса гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009;9(4):15–18.
3. Gluvic Z., Zaric B., Resanovic I. et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017;15(1):30–39. DOI: 10.2174/1570161114666161007164510.
4. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М.; 2013.

5. Hallajzadeh J., Khoramdad M., Izadi N. et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause.* 2018;25(10):1155–1164. DOI: 10.1097/GME.0000000000001136.
6. Gershuni V., Li Y.R., Williams A.D. et al. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. *Breast Cancer Res. Treat.* 2017;163(2):375–381. DOI: 10.1007/s10549-017-4192-x.
7. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2402–2411. DOI: 10.2337/dc12-0336.
8. Kabat G.C., Kim M.Y., Lee J.S. et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1730–1735. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0495.
9. Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.
10. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F. et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas.* 2018;107:97–102. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.10.011.
11. Raczkiewicz D., Owoc A., Wierzbńska-Stepniak A., Bojar I. Metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women performing intellectual work. *Ann Agric Environ Med.* 2018;25(4):610–615. DOI: 10.26444/aaem/74451.
12. Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(8):003609. DOI: 10.1161/JAHA.116.003609.
13. Юренева С.В. Оптимизация рисков МГТ: монотерапия трансдермальными эстрогенами или в комбинации с микронизированным прогестероном. Преимущества в отношении венозной тромбоземболии и рака молочной железы. *Акушерство и гинекология.* 2015;5:19–25.
14. Ilhan A.G., Yildizhan B. Visceral adiposity indicators as predictors of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Turk J Obstet Gynecol.* 2019;16(3):164–168. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2019.62558.
15. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Психические аспекты и нарушение жирового обмена в климактерии. *Акушерство и гинекология.* 2019;9:165–172. DOI: 10.18565/aig.2019.9.165-172.
16. Кузнецова И.В. Эндотелиальная дисфункция в контексте нарушений здоровья женщин от менархе до менопаузы. *Медицинский альфа-вит.* 2019;33(408):6–14. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-6-14.
17. Huang A.J., Sawaya G.F., Vittinghoff E. et al. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause.* 2018;25(11):1286–1290. DOI: 10.1097/GME.0000000000001230.
18. Siegerink B., Maino A., Algra A., Rosendaal F.R. Hypercoagulability and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke in young women. *J Thromb Haemost.* 2015;13(9):1568–75. DOI: 10.1111/jth.13045.
19. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest.* 2015;125(5):1790–1792. DOI: 10.1172/JCI81507.
20. Lim S., Kim Y.H., Lee K.B., Lee J.M. The influence of hormone therapy with drospirenone-estradiol on endometrioid type endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol.* 2018;29(5):72. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e72.
21. Mortensen M.B., Afzal S., Nordestgaard B.G., Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J.* 2015;36:2446–2453. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv251.
22. De Sancho M.T., Dorff T., Rand J.H. Thrombophilia and the risk of thromboembolic events in women on oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2010;21(6):534–538. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833b2b84.
23. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract.* 2012;66:536–543. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02908.x.
24. Tikkanen E., Havulinna A.S., Palotie A. et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2261–2266. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301120.
25. Cushman M., Larson J.C., Rosendaal F.R. et al. Biomarkers, menopausal hormone therapy and risk of venous thrombosis: The Women's Health Initiative. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):310–319. DOI: 10.1002/rth.212100.
26. Eilertsen A.L., Dahm A.E.A., Hoibraaten E. et al. Relationship between sex hormone binding globulin and blood coagulation in women on postmenopausal hormone treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(1):17–23. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000784.

27. Alligier M., Barres R., Blaak E.E. et al. OBEDIS Core Variables Project: European Expert Guidelines on a Minimal Core Set of Variables to Include in Randomized, Controlled Clinical Trials of Obesity Interventions. *Obes Facts*. 2020;13(1):1–28. DOI: 10.1159/000505342.

28. Wu L., Ma D., Walton-Moss B., He Z. Effects of low-fat diet on serum lipids in premenopausal and postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2014;21(1):89–99. DOI: 10.1097/GME.0b013e318291f5c2.

29. Протасова А.Э., Юренива С.В., Байрамова Н.Н., Комедина В.И. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:43–48. DOI: 10.18565/aig.2019.5.43–48.

30. Collins F.H., Sutherland M.A. Hormone therapy for the management of menopause symptoms. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014;43(2):226–235. DOI: 10.1111/1552-6909.12282.

31. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.

32. Lobo R.A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220–231. DOI: 10.1038/nrendo.2016.164.

33. Main C., Knight B., Moxham T. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4): CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub3.

34. Roberts H., Hicke M. Managing the menopause: An update. *Maturitas*. 2016;86:53–58. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.01.007.

35. Anagnostis P., Paschou S.A., Katsiki N. et al. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now? *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):564–572. DOI: 10.2174/157016116666180709095348.

36. Мадянов И.В., Мадянова Т.С. Менопаузальная гормональная терапия при основных эндокринных заболеваниях. *Практическая медицина*. 2019;17(4):118–122. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-118-122.

37. Baber R.J., Panay N., Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.

38. Kim J.E., Choi J., Park J. et al. Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas*. 2019;121:76–82. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.12.012.

39. Paschou S.A., Anagnostis P., Pavlou D.I. et al. Diabetes in Menopause: Risks and Management. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):556–563. DOI: 10.2174/157016116666180625124405.

40. Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2018;117:6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.

41. MacGregor E.A. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):11–18. DOI: 10.1177/2053369117731172.

42. Song Y.J., Li S.R., Li X.W. et al. The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Front Neurosci*. 2020;10(14):157. DOI: 10.3389/fnins.2020.00157.

43. Rahman A., Jackson H., Hristov H. et al. Sex and Gender Driven Modifiers of Alzheimer's: The Role for Estrogenic Control Across Age, Race, Medical, and Lifestyle Risks. *Front Aging Neurosci*. 2019;15(11):315. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00315.

44. Карева Е.Н. Тромбозы и гестагены. *Доктор.ру*. 2019;7(162):57–64. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64.

45. Ceballos C., Ribes C., Amado J.A. et al. Venous endothelial function in postmenopausal women who are receiving long-term estrogen and progestagen therapy. *Fertil Steril*. 2000;74(2):268–273. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)00627-0.

46. Wattanakit K., Lutsey P.L., Bell E.J. et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost*. 2012;108(3):508–515. DOI: 10.1160/TH11-10-0726.

47. Skouby S.O., Sidelmann J.J. Impact of progestogens on hemostasis. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018;37(2):/j/hmbci.2019.37. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0041.

48. Толстов С.И., Салов И.А., Ребров А.П. Выраженность абдоминального ожирения и нарушений углеводного обмена у женщин в ранней постменопаузе и возможности коррекции выявленных нарушений. *Фарматека*. 2017;3:36–40.

49. Cilgin H. Predictors of initiating hormone replacement therapy in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Scientific World J*. 2019;(9):1814804. DOI: 10.1155/2019/1814804.

50. Gialeraki A., Valsami S., Pittaras T. et al. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(2):217–225. DOI: 10.1177/1076029616683802.

References

1. Smetnik V.P. Menopause medicine. М.: Литера; 2006 (in Russ.).

2. Il'ina I. Yu., Dobroxotova Yu.E., Zhdanova M.S. Effect of connective tissue dysplasia on the development of genital prolapse. *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2009;9(4):15–18 (in Russ.).

3. Gluvic Z., Zaric B., Resanovic I. et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):30–39. DOI: 10.2174/157016114666161007164510.

4. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. *Clinical recommendations*. М.; 2013 (in Russ.).

5. Hallajzadeh J., Khoramdad M., Izadi N. et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause*. 2018;25(10):1155–1164. DOI: 10.1097/GME.0000000000001136.

6. Gershuni V., Li Y.R., Williams A.D. et al. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. *Breast Cancer Res. Treat*. 2017;163(2):375–381. DOI: 10.1007/s10549-017-4192-x.

7. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402–2411. DOI: 10.2337/dc12-0336.

8. Kabat G.C., Kim M.Y., Lee J.S. et al. Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(12):1730–1735. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0495.

9. Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. *Maturitas*. 2017;103:45–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025.

10. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F. et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*. 2018;107:97–102. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.10.011.

11. Raczkiwicz D., Owoc A., Wierzińska-Stępnik A., Bojar I. Metabolic syndrome in peri- and postmenopausal women performing intellectual work. *Ann Agric Environ Med*. 2018;25(4):610–615. DOI: 10.26444/aaem/74451.

12. Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):003609. DOI: 10.1161/JAHA.116.003609.

13. Yureneva S.V. Optimization of MGT risks: monotherapy with transdermal estrogens or in combination with micronized progesterone. Advantages in relation to venous thromboembolism and breast cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2015;5:19–25 (in Russ.).

14. Ilhan A.G., Yildizhan B. Visceral adiposity indicators as predictors of metabolic syndrome in postmenopausal women. *Turk J Obstet Gynecol*. 2019;16(3):164–168. DOI: 10.4274/tjod.galenos.2019.62558.

15. Andreeva E.N., Sheremet'eva E.V. Mental aspects and violation of fat metabolism in menopause. *Obstetrics and gynecology*. 2019;9:165–172 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.9.165-172.

16. Kuzneczovala I.V. Endothelial dysfunction in the context of women's health disorders from menarche to menopause. *Medical alphabet*. 2019;33(408):6–14 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-33(408)-6-14.

17. Huang A.J., Sawaya G.F., Vittinghoff E. et al. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018;25(11):1286–1290. DOI: 10.1097/GME.0000000000001230.

18. Siegerink B., Maino A., Algra A., Rosendaal F.R. Hypercoagulability and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke in young women. *J Thromb Haemost*. 2015;13(9):1568–75. DOI: 10.1111/jth.13045.

19. Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest*. 2015;125(5):1790–1792. DOI: 10.1172/JCI81507.

20. Lim S., Kim Y.H., Lee K.B., Lee J.M. The influence of hormone therapy with drospirenone-estradiol on endometrioid type endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(5):72. DOI: 10.3802/jgo.2018.29.e72.

21. Mortensen M.B., Afzal S., Nordestgaard B.G., Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*. 2015;36:2446–2453. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv251.

22. De Sancho M.T., Dorff T., Rand J.H. Thrombophilia and the risk of thromboembolic events in women on oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2010;21(6):534–538. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32833b2b84.

23. Banerjee A. A review of family history of cardiovascular disease: risk factor and research tool. *Int J Clin Pract*. 2012;66:536–543. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.02908.x.

24. Tikkanen E., Havulinna A.S., Palotie A. et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:2261–2266. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301120.
25. Cushman M., Larson J.C., Rosendaal F.R. et al. Biomarkers, menopausal hormone therapy and risk of venous thrombosis: The Women's Health Initiative. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(2):310–319. DOI: 10.1002/rth2.12100.
26. Eilertsen A.L., Dahm A.E.A., Hoibraaten E. et al. Relationship between sex hormone binding globulin and blood coagulation in women on postmenopausal hormone treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(1):17–23. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000784.
27. Alligier M., Barres R., Blaak E.E. et al. OBEDIS Core Variables Project: European Expert Guidelines on a Minimal Core Set of Variables to Include in Randomized, Controlled Clinical Trials of Obesity Interventions. *Obes Facts.* 2020;13(1):1–28. DOI: 10.1159/000505342.
28. Wu L., Ma D., Walton-Moss B., He Z. Effects of low-fat diet on serum lipids in premenopausal and postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2014;21(1):89–99. DOI: 10.1097/GME.0b013e318291f5c2.
29. Protasova A.E., Yureneva S.V., Bajramova N.N., Komedina V.I. Menopause, obesity, and comorbidity: opportunities for menopausal hormone therapy. *Obstetrics and gynecology.* 2019;5:43–48 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.43-48.
30. Collins F.H., Sutherland M.A. Hormone therapy for the management of menopause symptoms. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014;43(2):226–235. DOI: 10.1111/1552-6909.12282.
31. Dobroxotova Yu.E., Il'ina I. Yu. Post-hysterectomy syndrome. Diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
32. Lobo R.A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):220–231. DOI: 10.1038/nrendo.2016.164.
33. Main C., Knight B., Moxham T. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4): CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub3.
34. Roberts H., Hicke M. Managing the menopause: An update. *Maturitas.* 2016;86:53–58. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.01.007.
35. Anagnostis P., Paschou S.A., Katsiki N. et al. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now? *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):564–572. DOI: 10.2174/1570161116666180709095348.
36. Madyanov I.V., Madyanova T.S. Menopausal hormone therapy for major endocrine diseases. *Practical medicine.* 2019;17(4):118–122 (in Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-118-122.
37. Baber R.J., Panay N., Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
38. Kim J.E., Choi J., Park J. et al. Associations of postmenopausal hormone therapy with metabolic syndrome among diabetic and non-diabetic women. *Maturitas.* 2019;121:76–82. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.12.012.
39. Paschou S.A., Anagnostis P., Pavlou D.I. et al. Diabetes in Menopause: Risks and Management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):556–563. DOI: 10.2174/1570161116666180625124405.
40. Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018;117:6–10. DOI: 10.1016/j.maturitas.2018.08.009.
41. MacGregor E.A. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health.* 2018;24(1):11–18. DOI: 10.1177/2053369117731172.
42. Song Y.J., Li S.R., Li X.W. et al. The Effect of Estrogen Replacement Therapy on Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease in Postmenopausal Women: A Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2020;10(14):157. DOI: 10.3389/fnins.2020.00157.
43. Rahman A., Jackson H., Hristov H. et al. Sex and Gender Driven Modifiers of Alzheimer's: The Role for Estrogenic Control Across Age, Race, Medical, and Lifestyle Risks. *Front Aging Neurosci.* 2019;15(11):315. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00315.
44. Kareva E.N. Thrombosis and gestagens. *Doktor.ru.* 2019;7(162):57–64 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-57-64.
45. Ceballos C., Ribes C., Amado J.A. et al. Venous endothelial function in postmenopausal women who are receiving long-term estrogen and progestagen therapy. *Fertil Steril.* 2000;74(2):268–273. DOI: 10.1016/S0015-0282(00)00627-0.
46. Wattanakit K., Lutsey P.L., Belle J. et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost.* 2012;108(3):508–515. DOI: 10.1160/TH11-10-0726.
47. Skouby S.O., Sidemann J.J. Impact of progestogens on hemostasis. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2018;37(2):/hmbci.2019.37. DOI: 10.1515/hmbci-2018-0041.
48. Tolstov S.I., Salov I.A., Rebrov A.P. The severity of abdominal obesity and carbohydrate metabolism disorders in early postmenopausal women and the possibility of correcting the detected disorders. *Farmateka.* 2017;3:36–40 (in Russ.).
49. Cilgin H. Predictors of initiating hormone replacement therapy in postmenopausal women: a cross-sectional study. *Scientific World J.* 2019;(9):1814804. DOI: 10.1155/2019/1814804.
50. Gialeraki A., Valsami S., Pittaras T. et al. Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018;24(2):217–225. DOI: 10.1177/1076029616683802.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Эседова Асият Эседовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России; 367012, Россия, г. Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, д.1; ORCID iD 0000-0002-9311-1791.

Уруджева Наида Ганифаевна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России; 367012, Россия, г. Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, д.1; ORCID iD 0000-0003-0927-7236.

Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 26.06.2020, поступила после рецензирования 21.07.2020, принята в печать 13.08.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Asiyat E. Esedova — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Dagestan State Medical University; 1, Vi.I. Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9311-1791.*

Naida G. Urudzheva — *Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Dagestan State Medical University; 1, Vi.I. Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0927-7236.*

Irina Yu. Il'ina — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.*

Contact information: *Irina Yu. Il'ina, e-mail: iliyina@mail.ru. Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 27.06.2020, revised 21.07.2020, accepted 13.08.2020.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-267-274

Прерывание беременности: что мы можем сделать для профилактики?

Дж.К. Ди Ренцо¹, Ю.Э. Доброхотова², Э.А. Маркова²¹Университет Перуджи, Перуджа, Италия²ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Здоровье каждой женщины находится в ее собственных руках. Одним из основных показателей физического состояния женщины является работа ее репродуктивной системы. Поэтому, безусловно, каждая женщина должна заботиться о своем репродуктивном здоровье и уделять ему необходимое внимание, поскольку главное назначение любой женщины, прежде всего, это рождение детей.

В рамках IV Международного междисциплинарного саммита «Женское Здоровье», который в связи с пандемией COVID-19 проходил в режиме онлайн с 25 по 27 мая 2020 г., профессором итальянского Университета города Перуджи G.C. Di Renzo была прочитана лекция на тему «Прерывание беременности: что мы можем сделать для профилактики?».

В данной статье представлены материалы этой лекции, которые определенно будут интересны и полезны врачам, практикующим в области акушерства и гинекологии. В лекции рассмотрены вопросы профилактики привычного невынашивания беременности, проблемы, с которыми сталкиваются врачи при решении вопроса о целесообразности назначения прогестерона во время беременности, стратегии профилактики преждевременных родов. Особое внимание уделено важности критической оценки достоверности результатов исследований, на основании которых может формироваться стратегия лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дидрогестерон, привычное невынашивание беременности, пессарий, укорочение шейки матки, преждевременные роды, доказательная медицина.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дж.К. Ди Ренцо, Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Прерывание беременности: что мы можем сделать для профилактики? РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):267–274. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-267-274.

Termination of pregnancy: what can we do for the prevention?

G.C. Di Renzo¹, Yu.E. Dobrokhotova², E.A. Markova²¹University of Perugia, Perugia, Italy²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The health of any woman lies in her own hands. The functioning of the reproductive system is one of the major indicators of physical health. Therefore, every woman should care for her reproductive health and give it all the necessary attention since the main purpose of each woman is, above all, childbearing.

Within the framework of the 4th International Interdisciplinary Summit “Woman’s health” that was held online on May 25–27, 2020, due to the COVID-19 pandemic, Professor Gian Carlo di Renzo (University of Perugia, Italy) has given a lecture entitled “Termination of pregnancy: what can we do for the prevention?”.

This paper addresses this lecture which will definitely be useful and interesting for practicing obstetricians and gynecologists. The lecture discusses the prevention of recurrent pregnancy loss, the issues facing doctors when deciding on progesterone prescription during pregnancy, and preventive strategies for premature birth. The importance of the critical assessment of the reliability of the findings which may be a basis for treatment approaches is highlighted.

KEYWORDS: didrogesterone, recurrent pregnancy loss, pessary, short cervix, premature birth, evidence-based medicine.

FOR CITATION: Di Renzo G.C., Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Termination of pregnancy: what can we do for the prevention? Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):267–274. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-267-274.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время известно множество предпосылок к угрозе выкидыша, к выкидышу, к привычному прерыванию беременности и к преждевременным родам. Потеря или досрочное прерывание беременности может быть обусловлено целым рядом причин, это: генетические поломки кариотипа родителей, эмбриона, эндокринные нарушения, пороки развития матки, истмико-цервикальная недоста-

точность, инфекционные факторы с персистенцией условно-патогенных микроорганизмов и/или вирусов, аутоиммунные нарушения, наследственные тромбофилии и др.

Сегодня имеется возможность пролонгировать беременность до доношенного срока. Мы способны дать плоду множество шансов для выживания, особенно после 22 нед., когда плод уже может адаптироваться и выжить, у нас для этого есть потенциал и все ресурсы. Поэтому,

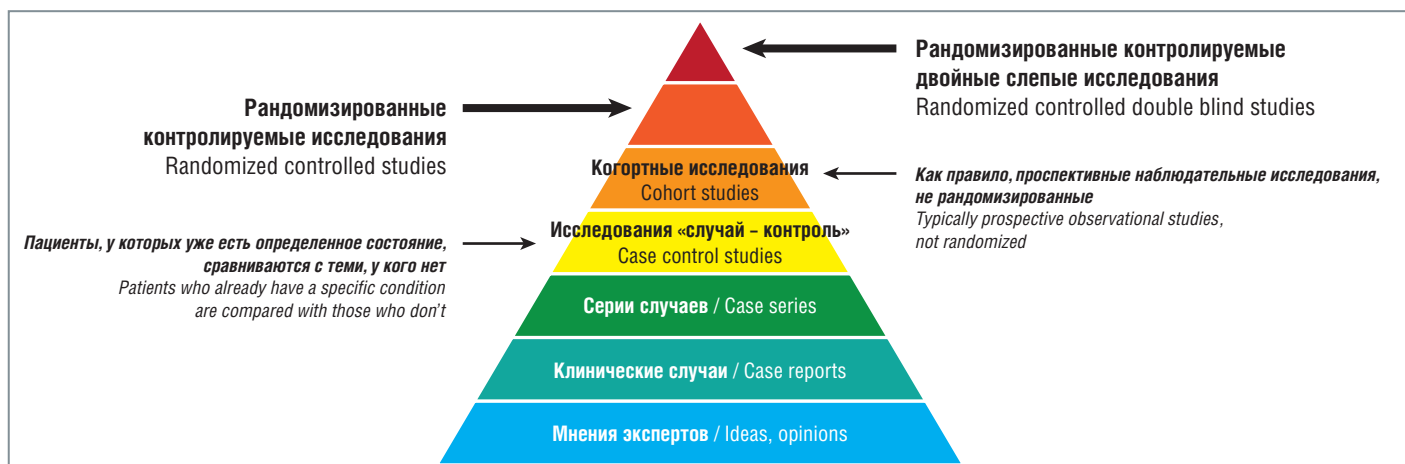


Рис. 1. Пирамида доказательной медицины: иерархия доказательств

Fig. 1. Evidence-based medicine pyramid: the levels of evidence

касаясь темы угрожающего и привычного выкидыша, обсудим многие моменты: возможности терапии угрозы прерывания беременности, профилактику привычного выкидыша, терапию преждевременных родов.

К ВОПРОСУ О ДОСТОВЕРНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЙ

В настоящее время в медицинской литературе представлено большое количество данных по рассматриваемой теме, но всякий раз, обращаясь к результатам исследований, мы задаемся вопросом о степени их достоверности. Возможно, они содержат ложную информацию. Причем не имеет значения, где эти данные опубликованы, в научных журналах или на веб-сайтах. А вероятность, что нас привлекут именно альтернативные факты и недостоверные данные, довольно высока, и это может изменить наше мнение и сформировать неверную точку зрения на существующие вопросы. Некоторые исследователи публикуют единичные данные, методологически слабые исследования, результаты которых, скорее всего, будут недостоверными по причине некорректного протокола. Такие данные не подвергаются грамотной статистической обработке, что не позволяет руководствоваться ими в практической деятельности.

Таким образом, необходимость клинических исследований не подвергается сомнению, но они должны быть качественными, иначе можно прийти к неверным клиническим выводам. Ключевым вопросом является достоверность публикуемых данных.

Сегодня доказательная медицина — это система сбора, обобщения и анализа всех имеющихся знаний (гипотез, результатов исследований) о профилактике, диагностике и лечении заболеваний. Это наиболее полная и объективная картина современной медицины. Доказательная медицина — это концепция принятия врачебных и управленческих решений с учетом результатов качественных клинических исследований, клинического опыта и интересов пациента [1]. Символическая пирамида доказательной медицины — это иерархия доказательств (рис. 1) [2].

Структура пирамиды представлена несколькими ступенями. В самом низу находятся экспертные мнения и идеи одного человека. Сегодня, в эпоху доказательной медицины, одно мнение ничего не значит. На следующих ступенях располагаются отдельные клинические случаи и се-

рии клинических случаев, далее — когортные исследования и рандомизированные контролируемые исследования. Вершину пирамиды венчают двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования и систематические обзоры и метаанализы, которые публикуются на основании предыдущих исследований. Качество доказательств растет с увеличением ступеней пирамиды.

Согласно данным, полученным в исследованиях, формируются уровни доказательности. Таким образом, чем выше уровень исследований, тем достовернее их результаты. Однако выводы, вытекающие из метаанализов, зависят от качества анализируемых исследований. Положительным примером может служить публикация R. Romero et al. [3], представляющая собой метаанализ клинических наблюдений по использованию вагинальной формы прогестерона для профилактики преждевременных родов и неблагоприятных перинатальных исходов при одноплодной беременности и короткой шейке матки. Данная работа является обзором пяти больших исследований, включивших 1016 пациенток. Авторы провели скрининг тысяч публикаций по нескольким критериям и только пять публикаций соответствовали необходимым критериям качества. Их результаты и были затем проанализированы. Другая ситуация с метаанализами по вопросам угрожающего выкидыша. Например, в одном из недавних метаанализов основной ряд исследований был довольно беден по своей методологии, исследования не были слепыми для участников, был неясен метод рандомизации. Слабый дизайн исследования, в свою очередь, лишает его надежных выводов. Очевидно, что данные этих исследований недостаточно корректны и высока вероятность их неправильной оценки (рис. 2) [4].

Таким образом, глядя на рисунок 2, можно сказать, что сравнивать данные в этих исследованиях, это как сравнивать яблоки с грушами: и те и другие — фрукты, но фрукты совершенно разные.

Например, в одном исследовании, Gerhard (1987), женщинам в основной группе назначался прогестерон в дозе 25 мг дважды в день, пациенткам контрольной группы предписывался постельный режим. В другом исследовании, Palagianio (2004), применялся прогестерон (Крайнон 8%) в дозировке 90 мг один раз в день, в контрольной группе пациентки получали плацебо. При этом длительность первого исследования составляла несколько недель, а второго — 5 дней. Сравнить эти исследования и делать по ним

Gerhard, 1987	Palagiano, 2004	El-Zibdeh, 2009	Pandian, 2009	
Х	Х	±	+	Случайная выборка (ошибка выборки) Random sampling (sampling error)
Х	+	Х	+	Избирательная выборка (ошибка выборки) Selective sampling (sampling error)
+	+	Х	Х	Ослепление участников (ошибка исполнения) Blinding of participants (execution error)
+	±	+	+	Ослепление оценки (ошибка оценки) Blinding of assessment (assessment error)
Х	Х	Х	+	Неполнота данных (неполноценность) Incomplete data (inadequacy)
Х	Х	Х	+	Избирательная отчетность (недоверенность) Selective reporting (unreability)
Х	Х	Х	+	Другие отклонения Other deviations

Рис. 2. Слабый дизайн исследований = ненадежные выводы

Красные квадраты — недостоверные данные, зеленые квадраты — данные высокой степени доказательности

Fig. 2. Badly designed study = unreliable data

Red squares — very low-quality evidences, green squares — high-quality evidences

какие-либо выводы невозможно, так как априори они будут ошибочными. Мы сравниваем яблоки и груши. Это не наука, это лженаука [5].

В процессе нашей работы было оценено еще одно исследование 2019 г. Это большой метаанализ исследований эффективности прогестерона у женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) неясной этиологии, применяемого для профилактики репродуктивных потерь. В данную работу вошли 10 исследований (1684 пациентки), которые получали препараты прогестерона перорально или вагинально. Группы в исследованиях были сопоставимы по данным анамнеза и путям введения препарата. Исследование можно охарактеризовать как более качественное, и по нему могут быть сформулированы правильные выводы [6]. Данный метаанализ показал, что эффективность препарата не зависит от пути введения.

Профилактика привычного выкидыша

Самопроизвольный выкидыш — это прерывание беременности в сроке до 22 нед. [7]. Доказано, что одна из пяти женщин, которые столкнулись с проблемой самопроизвольного выкидыша, имеет высокий уровень тревожности, подобный тому, который можно наблюдать у пациенток с психиатрической патологией. К сожалению, одна из четырех беременностей заканчивается самопроизвольным прерыванием. К несчастью, одна из трех женщин, у которых случались репродуктивные потери, имеет клиническую депрессию.

Риск выкидыша у женщин с неблагоприятным акушерско-гинекологическим репродуктивным анамнезом был оценен в метаанализе, проведенном по ряду исследований [8–10]. Оценивали количество выкидышей в анамнезе и частоту выкидышей, которая нарастает с увеличением числа репродуктивных потерь от 11,3% при отсутствии выкидышей в анамнезе до 63,9% при наличии неблагоприятного анамнеза по потерям беременности. В отдельно взятых исследованиях цифры были схожи.

Еще одно исследование касалось генетического фактора невынашивания: оценивали кариотип эмбриона (хромосомные аномалии) по отношению к числу предыдущих выкидышей в структуре репродуктивных потерь [11]. На рисунке 3 показано соотношение благоприятно завер-



Рис. 3. Зависимость исходов беременностей от количества выкидышей в анамнезе

Fig. 3. The relationship between pregnancy outcomes and the number of miscarriages

шенных беременностей, эуплоидных выкидышей и анеуплоидных выкидышей и количества предыдущих выкидышей в анамнезе. Мы видим, что генетический фактор является основной причиной потерь при первых беременностях, но при возрастании количества потерь беременностей в анамнезе все большее количество выкидышей обусловлены другими, негенетическими причинами. Основным фактором невынашивания в этих случаях можно назвать плацентарный сосудистый фактор.

ПРОГЕСТЕРОН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Хорошо известно, что прогестерон играет важную роль во время беременности. Он необходим для ее благоприятного течения, стимулирует рост матки и дифференцировку эндометрия, ингибирует маточные сокращения. Низкие уровни прогестерона ассоциированы с угрозой прерывания беременности и спонтанным выкидышем [12]. Сывороточные уровни прогестерона растут с увеличением срока беременности.

Как же работает прогестерон? Мы изучаем этот вопрос почти 20 лет. Биоидентичный прогестерон обладает уникальными фармакодинамическими свойствами, обеспечивающими поддержание беременности [13–21]. Его уникальным свойством является модулирование материнского иммунного ответа. Кроме того, он улучшает маточно-плацентарный кровоток, снижает тонус матки, являясь антагонистом окситоцина, ингибирует синтез простагландинов, способствует секреторной трансформации и децидуализации эндометрия, вызывая вазодилатацию и развитие экстравазатов трофобласта при его инвазии в материнскую оболочку, ремоделируя локальную сосудистую сеть.

Изучению роли прогестерона был посвящен ряд исследований [22, 23]. Одно из когортных исследований касалось определения прогестерона в крови для оценки исхода беременности у женщин с болями и кровяными выделениями. Другая работа была посвящена вопросу: действительно ли профилактическое назначение прогестерона в I триместре беременности повышает благоприятный исход у женщин с неясным генезом ПНБ? Метаанализ клинических испытаний прогестерона/прогестагенов у пациенток с ПНБ показал неоспоримую пользу прогестерона, которая была доказана.

Однако у ранее полученных данных были недостатки: качество ряда исследований было плохим, количество пациенток, принимавших участие в исследовании, — небольшим. Кроме того, применялись широкие доверительные интервалы, отсутствовал стандартизированный протокол, допускались погрешности в стратификации по возрасту и репродуктивному анамнезу женщин, использовались различные несопоставимые схемы приема препаратов прогестерона/прогестагенов. Проводя анализ, всегда помним про яблоки и груши! Таким образом, про эти исследования можно забыть.

В последние годы очень интересное и большое исследование было выполнено группой английских ученых в г. Бирмингеме. В протокол исследования PROMISE были включены женщины с ПНБ неясного генеза (основная группа, $n=790$), которые пытались забеременеть естественным путем. Им был назначен прогестерон в дозе 400 мг вагинально дважды в день в период с 4-й по 12-ю неделю. Женщины в группе сравнения получали плацебо. В результате исследования были получены данные по живорождению в сроках более 24 нед. С учетом того, что количество предыдущих выкидышей в основной группе варьировало от трех до шести, статистические расчеты показали, что у пациенток, принимавших прогестерон, доля живорождений после 24 нед. начиналась от 67,9% при наличии трех выкидышей в анамнезе и от 57,4% при шести выкидышах. Тенденция к увеличению положительных исходов в группе прогестерона возрастала с увеличением числа выкидышей в анамнезе. То есть чем больше количество выкидышей в анамнезе, тем более оправдано и назначение прогестерона, так как его применение повышает шанс благоприятного исхода беременности на 7,4% [23, 24].

В пользу микронизированного прогестерона говорит еще один систематический обзор и метаанализ, включающий 82 статьи (26 726 пациенток) [25]. Установлено, что на благоприятный исход беременности повлияло назначение прогестерона с первого дня после получения ооцитов в программах ВРТ. Этим обоснована оптимальность назначения прогестерона на прегравидарном этапе, что является клиническим выводом в данной работе.

Итак, когда же начинать терапию при привычном невынашивании? Гипотеза состоит в том, что прием препаратов прогестерона у женщин с ПНБ оптимально начинать с лютеиновой фазы на прегравидарном этапе, когда есть возможность повлиять на процессы имплантации. Это было с блеском подтверждено в двух рандомизированных исследованиях, опубликованных в декабре 2016 г. и в апреле 2017 г. [26, 27]. Результаты отмеченных исследований были включены в последние клинические рекомендации ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) за 2017 г. [28].

Возникает вопрос: почему так важен прогестерон? В исследовании [29] проводилась гистологическая оценка состояния эндометрия. Пациенткам выполняли биопсию эндометрия на 9–11-й день цикла после пика уровня лютеинизирующего гормона. Окраску проводили гематоксилином и эозином. У ряда пациенток выявлялись аномальные изменения эндометрия. Им назначали терапию вагинальной формой микронизированного прогестерона в дозе 200–400 мг/сут во вторую фазу менструального цикла. Повторная гистологическая оценка состояния эндометрия проводилась через месяц. На фоне терапии наблюдалась

нормализация циклической трансформации эндометрия и его гистологической структуры.

Следующее исследование также подтверждает, что начало терапии прогестероном в лютеиновую фазу у женщин с ПНБ необходимо для благоприятного исхода последующей беременности [26]. Так, в подгруппах женщин, получавших вагинальную форму микронизированного прогестерона, благоприятных исходов беременности было достоверно больше: 86 из 126 против 19 из 37 в группе плацебо.

Таким образом, прогестерон важен именно во время имплантации эмбриона, он оказывает благоприятный эффект и положительное действие препарата может быть наиболее полно реализовано при его назначении именно в лютеиновую фазу еще до получения положительного теста на беременность.

ПРОТОКОЛ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТЕРАПИИ УГРОЗЫ ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

К врачам-клиницистам часто обращаются пациентки с жалобами на тянущие боли в низу живота и кровяные выделения из половых путей. Как мы можем им помочь? Был проведен метаанализ семи исследований, включивших в целом 744 женщины. Эти исследования были небольшими и не имели хорошего дизайна, но в целом показали благоприятное действие прогестерона в сравнении с плацебо.

В еще один метаанализ, проведенный совсем недавно, включены работы последних десятилетий [30]. Оценка в целом показала, что клинические эффекты прогестерона статистически значимы. В данном случае исследования были длительными и (помним о пирамиде доказательной медицины!) могут расцениваться как достоверные.

Вопрос лекарственной безопасности: какая разница между прогестероном и прогестагенами? Что касается прогестерона, то существует большое количество качественных исследований, проведенных с микронизированным прогестероном, в отношении прогестагенов информации намного меньше. Вагинальный прогестерон, который применяли пациентки, показал свою высокую эффективность и лекарственную безопасность. Сравнивая данные малых исследований с небольшой выборкой и данные крупных исследований, таких как PRISM, видим, что ни в одном из них не было указаний на отрицательные и побочные эффекты прогестерона, превосходящие такие показатели в группе плацебо. В отношении развития врожденных патологий и прерывания беременности на фоне приема препаратов прогестерона можно отметить, что неблагоприятные исходы для плода никак не зависели от того, на каком сроке пациентка начинала терапию и до какого срока она ее применяла — до 16 нед. или до 22 нед. В исследованиях безопасности прогестерона принимали участие более 5000 женщин, и не было выявлено отрицательного влияния препарата на плод на сроках от 4–6 нед. до 36 нед. по сравнению с плацебо [31].

Данные по дидрогестерону: в статье «Взаимосвязь между пероральным применением дидрогестерона во время беременности на ранних сроках и развитием врожденных пороков сердца», опубликованной в журналах *Pediatric Cardiology* в 2015 г. и *Lancet* в 2017 г., было показано, что у женщин, применявших дидрогестерон во время беременности, достоверно чаще, чем у женщин, не применявших этот препарат, рождались дети с пороками сердца (скор-

ректированное отношение шансов 2,71; 95% ДИ 1,54–4,24; $p < 0,001$) [31, 32]. Еще одно исследование [33] подтвердило этот вывод и показало, что при приеме во время беременности дидрогестерона достоверно чаще регистрировались не только пороки сердца (врожденная аортальная недостаточность и мальформация сердца), но и гипоспадия, расщелина позвоночника (*spina bifida*) и гидроцефалия ($p < 0,05$). Авторы исследования сделали вывод, что на основании имеющихся совокупных данных можно утверждать, что применение дидрогестерона в период беременности ассоциируется с достоверно более высоким риском развития специфических врожденных мальформаций у плода, включающих прежде всего тяжелые дефекты развития сердечно-сосудистой системы. Несмотря на то что в двух ранее проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях указано на отсутствие различий в частоте развития врожденных аномалий в случае приема дидрогестерона по сравнению с натуральным прогестероном, экспертная группа GDG считает эти данные недостаточными для однозначного утверждения и указывает на отсутствие долгосрочных исследований влияния дидрогестерона на здоровье потомства [34].

Возвращаясь к клинической практике, обратимся к клиническому протоколу [35] по ведению пациенток с клиническими проявлениями спонтанного выкидыша. На рисунке 4 представлен клинический алгоритм врачебной тактики при угрозе выкидыша. Алгоритм разработан Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Великобритании на основании проведенных исследований и рекомендован к применению в ежедневной практике акушеров-гинекологов в амбулаторных и стационарных условиях.

Выводы

1. Роль прогестерона в физиологии беременной женщины — ключевая с момента зачатия и до родов.
2. Выраженное биологическое действие экзогенного прогестерона поддерживает организм женщины, обеспечивая профилактику повторного выкидыша.
3. Вопросы оптимальной дозы, путей введения и продолжительности приема остаются предметом обсуждения.
4. Вагинальные капсулы микронизированного прогестерона теперь имеют уровень доказательности 1 ввиду отсутствия побочных эффектов на плод и его здоровье, наличия экономической эффективности и положительных стоимостных характеристик.

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ. СТРАТЕГИИ ВЕДЕНИЯ

Мы можем делать многое для профилактики преждевременных родов (ПР). В разных странах тактика ведения и стратегии различаются, потому что причин ПР много и в разных регионах преобладают свои этиологические факторы, которые будут доминировать и вызывать осложнения, ассоциированные с беременностью. Стратегии профилактики ПР складываются в зависимости от факторов риска: анамнеза ПР, многоплодной беременности, укорочения шейки матки по данным ультразвукового исследования. Возникают вопросы: какие у нас есть инструменты для профилактики ПР, какая тактика? В настоящее вре-



Рис. 4. Клинический алгоритм врачебной тактики при угрозе выкидыша

Fig. 4. Management approach to threatened miscarriage

мя мы назначаем прогестерон, можем выполнить серкляж или установить пессарий. Главное: корректно определить показания к тому или иному методу лечения конкретно для каждой пациентки.

Обратимся к данным клинических исследований с участием женщин с ПР в анамнезе. Исследование J.M. Dodd et al. [36] включало оценку 8523 женщин с анамнезом ПР, получавших прогестерон или плацебо. Также оценивали 12 515 рожденных детей. Данная работа базировалась на 36 исследованиях. Было показано отсутствие принципиального значимого влияния схемы приема препарата, способа его введения, длительности терапии и дозы прогестерона на исходы беременности.

В исследовании A. Abdelaziz et al. [37] показано, что прогестерон обладает максимальной эффективностью именно при вагинальном способе введения по сравнению с внутримышечным, при том что и побочных эффектов в первом случае меньше.

Обратимся к недавнему мультицентровому интернациональному рандомизированному двойному слепому исследованию по оценке эффективности 17-ОПК у пациенток с привычной потерей одноплодной беременности [38]. Исследование длилось 12 лет, при этом не было достоверно показано значимой эффективности этой формы прогестерона, хотя в показаниях к применению этого препарата значится профилактика ПР. Более того, хочется отметить, что внутримышечная терапия 17-ОПК одобрена FDA у женщин с анамнезом спонтанного выкидыша при одноплодной беременности. Между тем внутримышечное введение сопровождалось болью (более чем у 30% пациенток), местными реакциями (припухлость, уплотнение в месте инъекций). Кроме того, это довольно дорогой метод лечения и экономически невыгодный для страховых компаний, а сама терапия в 3 раза повышает риск развития гестационного сахарного диабета [39–42].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРИ УКОРОЧЕНИИ ШЕЙКИ МАТКИ

В связи с тем, что этиологических факторов развития данного состояния довольно много, трудно поверить, что один препарат будет высокоэффективен при данной патологии. Безусловно, у ряда пациенток с короткой шейкой матки будет применяться циркуляж или пессарий

на начальных сроках беременности. Однако в целом укорочение шейки матки мы можем лечить с помощью препарата микронизированного прогестерона, и достаточно успешно. Метаанализ, проведенный R. Romero et al. [3], показал, что назначение вагинальной формы прогестерона при одноплодной беременности и наличии ультразвуковых характеристик укорочения шейки матки во второй половине беременности снижает риск ПР в сроке менее 33 нед. и улучшает неонатальные исходы без каких-либо явных нарушений и патологий развития плода. Эффект вагинальной формы прогестерона оценивали также в плане неблагоприятных перинатальных и неврологических исходов. Было показано, что терапия вагинальной формой микронизированного прогестерона снижает риск респираторного дистресс-синдрома плода, являющегося основным заболеванием и причиной смертности детей, рожденных с массой от 1500 до 2500 г. Неонатальная смертность составляла 1,4% на фоне применения прогестерона против 3,2% в группе плацебо.

Возвращаясь к сравнительному анализу микронизированного прогестерона с 17-ОПК для внутримышечного введения, авторы исследования отмечают, что еженедельные инъекции 17-ОПК не снижают частоту ПР у женщин с укорочением шейки матки (менее 30 мм) и поэтому не должны быть использованы с этой целью и по этим показаниям.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКУШЕРСКИХ ПЕССАРИЕВ ПРИ УКРОЧЕНИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Группа испанских ученых оценила эффективность акушерских пессариев у женщин с короткой шейкой матки [43]. Акушерский пессарий показал обнадеживающие результаты в отношении профилактики ПР при назначении по результатам ультразвукового скрининга длины шейки матки в середине беременности.

Увы, в дальнейшем исследователи были разочарованы, так как в большей выборке данный эффект повторить не удалось и результаты были противоположными: в группе пациенток с одноплодной беременностью и короткой шейкой матки на 20–24-й неделе установка пессария не снижала частоту ПР и показатели перинатальной заболеваемости и смертности соответственно. Также из неблагоприятных эффектов акушерского пессария было отмечено повышение частоты влагалищных выделений у пациенток основной группы (86,7%) по сравнению с контрольной группой (46%) [44]. (Последние европейские рекомендации по установке акушерского пессария и тактике ведения пациенток с пессарием во время беременности написаны под руководством G.C. Di Renzo [45].)

Обратимся к систематическому обзору (выполнен группой канадских ученых) работ по применению различных форм прогестерона (вагинального, перорального, внутримышечного), использованию пессариев для профилактики ПР в группе риска — у пациенток с одноплодной беременностью [46]. Только вагинальная форма прогестерона показала свою эффективность для профилактики и предотвращения ПР у женщин с одноплодной беременностью, имевших в анамнезе ПР. В целом отмечено снижение рисков ПР у женщин с укорочением шейки матки менее 25 мм и анамнезом ПР при приеме вагинальной формы прогестерона.

А как же женщины с двойней? R. Romero et al. [47] в метаанализе оценивали применение вагинальной формы прогестерона у женщин с двойней. Заключение тако-

во, что назначение вагинальной формы прогестерона при отсутствии клинической симптоматики у женщин с двойней и ультразвуковыми данными укорочения шейки матки в II триместре снижает риски ПР на сроках 30–35 нед. беременности, неонатальную смертность и некоторые показатели неонатальной заболеваемости, а также демонстрирует отсутствие неблагоприятного влияния на показатели здоровья ребенка.

Вопросу установки акушерских пессариев у женщин с двойней и укорочением шейки матки было посвящено мультицентровое исследование, проведенное группой испанских ученых [48]. Показана некоторая эффективность пессария при двойне, но доказательства в целом недостоверны.

В заключение стоит подумать о перспективах и применении на практике вышеизложенной информации. Совместно с русской группой исследователей нами опубликованы результаты комбинированного лечения предлежания плаценты у пациенток с высоким риском преждевременных родов [49]. Рандомизированное контролируемое исследование включало 217 пациенток с предлежанием плаценты, из которых 81 пациентке был назначен прогестерон и установлен пессарий Dr. Arabin, 136 получали только прогестерон. Миграцию плаценты отслеживали по результатам доплеровского исследования на сроках после 24 нед. Получены следующие результаты:

1. Пациентки с пессарием Dr. Arabin на фоне приема прогестерона имели трехкратное снижение частоты кровотечений во время беременности (11,3%) по сравнению с контрольной группой (33,1%).
2. Миграция плаценты выявлялась в 1,8 раза чаще в группе женщин с пессарием (48,1%), чем в контрольной группе (26,4%).
3. ПР в сроке до 34 нед. случались в 2,7 раза реже в группе женщин с пессарием, чем у женщин контрольной группы.
4. Применение пессария Dr. Arabin способствовало открытию угла матки кпереди на 7,4°, что сопровождалось снижением индекса резистентности в дугобразных артериях на сроке 32–33 нед. в сравнении с контрольной группой.

Выводы

1. Назначение микронизированного прогестерона в лютеиновую фазу менструального цикла женщинам с анамнезом репродуктивных потерь будет благоприятно сказываться на планировании последующей беременности.
2. Микронизированный прогестерон имеет положительное влияние при угрозе прерывания беременности и анамнезе спонтанного выкидыша.
3. При выявлении укорочения шейки матки на любом сроке беременности будет правильно назначить микронизированный прогестерон в качестве терапии для снижения риска ПР и улучшения перинатальных исходов.
4. Пациенткам с анамнезом ПР рекомендуется лекарственная поддержка препаратом микронизированного прогестерона.
5. Женщинам с двойней и укорочением шейки матки должен быть рекомендован микронизированный прогестерон для снижения риска ПР и улучшения неонатальных исходов.

Остается важный вопрос: в какие сроки должна быть начата терапия микронизированным прогестероном, чтобы получить наиболее благоприятный результат в случае угрожающего выкидыша? Согласно данным крупного исследования PRISM в среднем 6–9 нед. беременности — оптимальный срок для начала терапии. Это рекомендации для женщин вне зависимости от указания в анамнезе на репродуктивные потери.

ПОДБОР ДОЗЫ ПРОГЕСТЕРОНА. РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогестерон в дозе 800 мг/сут в настоящее время рекомендован беременным женщинам с анамнезом репродуктивных потерь в I триместре беременности и с жалобами на кровяные выделения с момента их появления до 16–20 нед.
2. Кровяные выделения из половых путей в I триместре беременности при наличии в анамнезе двух и более выкидышей считаются фактором риска ПР. При наличии угрозы прерывания беременности разумно продолжить прием вагинальной формы прогестерона в дозе 200 мг/сут до 36 нед.
3. У пациенток с ПНБ назначение вагинальной формы микронизированного прогестерона рекомендуется на прегравидарном этапе во вторую фазу менструального цикла за 2–3 мес. до оплодотворения с продолжением во время беременности в дозе 800 мг/сут до 16–20 нед. гестации.
4. При наличии ультразвуковых критериев укорочения шейки матки при одноплодной беременности или у женщин с двойней рекомендуется назначение вагинальной формы прогестерона в дозе 200 мг/сут до 36 нед.

Таким образом, в заключение нужно отметить: никогда не сравнивайте яблоки и груши. Целесообразно применение в клинической практике микронизированного прогестерона, он подтверждает свою эффективность и безопасность с 1990-х годов. И сегодня мы знаем, как помочь разным категориям пациенток с проблемой невынашивания беременности.

Литература/References

1. Мухарьямова Р.Р. Доказательная медицина: Чек-лист здорового человека, или Что делать, пока ничего не болит. М.: Эксмо; 2020. [Mukhar'yamova R.R. Evidence-based medicine: Checklist of a healthy person, or What to do while nothing hurts. M.: Eksmo; 2020 (in Russ.).]
2. Систематический обзор и метаанализ. Общие сведения. (Электронный ресурс.) URL: https://medspecial.ru/for_doctors/12/21420/ (дата обращения: 12.08.2020). [Systematic review and meta-analysis. General information. (Electronic resource.) URL: https://medspecial.ru/for_doctors/12/21420/ (access date: 12.08.2020) (in Russ.).]
3. Romero R., Conde-Agudelo A., Da Fonseca E. et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestation with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161–180. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
4. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmail S.A., Al Zeidan R.A. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(12): CD005943. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub4.
5. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmail S.A., Bahkali K.H. Progesterone for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8(8): CD005943. DOI: 10.1002/14651858.CD005943.pub5.
6. Haas D.M., Hathaway T.J., Ramsey P.S. Progesterone for prevention miscarriage in women with recurrent miscarriage of unclear etiology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10): CD003511. DOI: 10.1002/14651858.CD003511.pub4.

7. Доброхотова Ю.Э. Угроза прерывания беременности в различные сроки гестации. М: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Dobrokhotova Yu.E. The threat of termination of pregnancy at various stages of gestation. M: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).]
8. Coomarasami A., Devall A.J., Brosens J.J. et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):167–176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
9. Magnus M.C., Wilcox A.J., Morken N.-H. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019;364: l869. DOI: 10.1136/bmj.l869.
10. Bhattacharya S., Townend J., Bhattacharya S. Recurrent miscarriage: Are three miscarriages one too many? Analysis of a Scottish population-based database of 151,021 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;150(1):24–27. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2010.02.015.
11. Ogasawara M., Aoki K., Okada S., Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril.* 2000;73(2):300–304. DOI: 10.1016/s0015-0282(99)00495-1.
12. Chee Wai Ku, John C. Allen Jr, Sze Min Lek et al. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):360–366. DOI: 10.1186/s12884-018-2002-z.
13. Norwitz E.R., Schust D.J., Fisher S.J. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1400–1408. DOI: 10.1056/NEJMra000763.
14. Druckmann R., Druckmann M.-A. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):389–396. DOI: 10.1016/j.jsmb.2005.08.010.
15. Czajkowski K., Sienko J., Mogilinski M. et al. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril.* 2007;87(3):613–618. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.07.1506.
16. Schwartz N., Xiangying Xue, Elovitz M.A. et al. Progesterone suppresses the fetal inflammatory response ex vivo. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):211.e1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.05.012.
17. Fanchin R., Ayoubi J.M., Olivennes F. et al. Hormonal influence on the uterine contractility during ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2000;15(Suppl 1):90–100. DOI: 10.1093/humrep/15.suppl_1.90.
18. Perusquia M., Jasso-Kamel J. Influence of 5alpha- and 5beta-reduced progestins on the contractility of isolated human myometrium at term. *J Life Sci.* 2001;68(26):2933–2944. DOI: 10.1016/s0024-3205(01)01089-x.
19. Lovely L.P., Fazleabas A.T., Fritz M.A. et al. Prevention of endometrial apoptosis: randomized prospective comparison of human chorionic gonadotropin versus progesterone treatment in the luteal phase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(4):2351–2356. DOI: 10.1210/jc.2004-2130.
20. Iams J.D., Romero R., Culhane J.F., Goldenberg R.L. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9607):164–175. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60108-7.
21. Vondra S., Kunihs V., Eberhart T. et al. Metabolism of cholesterol and progesterone is differentially regulated in primary trophoblastic subtypes and might be disturbed in recurrent miscarriages. *J Lip Res.* 2019;60(11):1922–1934. DOI: 10.1194/jlr.P093427.
22. Verhaegen J., Gallos I.D., van Mello N.M. et al. Accuracy of single progesterone test to predict early pregnancy outcome in women with pain or bleeding: meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2012;345: e6077. DOI: 10.1136/bmj.e6077.
23. Coomarasamy A., Truchanowicz E.G. Does first trimester progesterone prophylaxis increase the live birth rate in women with unexplained recurrent miscarriages? *BMJ.* 2011;342:d1914. DOI: 10.1136/bmj.d1914.
24. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E. PROMISE: first-trimester progesterone therapy in women with a history of unexplained recurrent miscarriages — a randomised, double-blind, placebo-controlled, international multicentre trial and economic evaluation. *Randomized Controlled Trial.* 2016;20(41):1–92. DOI: 10.3310/hta20410.
25. Mohammed A., Woad K.J., Mann G.E. et al. Evaluation of progesterone supplementation for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2019;112(3):491–502.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.04.021.

26. Stephenson M.D., McQueen D., Winter M., Kliman H.J. Luteal start vaginal micronized progesterone improves pregnancy success in women with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2017;107(3):684–690.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.029.
27. De Rycke M., Goossens V., Kokkali G. ESHRE PGD Consortium data collection XIV–XV: cycles from January 2011 to December 2012 with pregnancy follow-up to October 2013. *Hum Reprod.* 2017;32(10):1974–1994. DOI: 10.1093/humrep/dex265.
28. Recurrent pregnancy loss: Guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 2017.
29. McQueen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1026–1030. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.
30. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):167–176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
31. Zaqout M., Aslem E., Abuqamar M. et al. The Impact of Oral Intake of Dydrogesterone on Fetal Heart Development During Early Pregnancy. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(7):1483–1488. DOI: 10.1007/s00246-015-1190-9.
32. Zaqout M., Aslem E., Abuqamar M. et al. Association between oral intake of dydrogesterone during early pregnancy and congenital heart disease: a case-control study. *The Lancet.* 390: S8. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32059-7.
33. Koren G., Gilboa D., Katz R. Expression of concern to: fetal safety of dydrogesterone exposure in the first trimester of pregnancy. *Clin Drug Investig.* 2020;40(7):681. DOI: 10.1007/s40261-019-00884-4.
34. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (Electronic resource). URL: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI> (access date: 12.08.2020).
35. Coomarasamy A., Devall A.J., Brosens J.J., Di Renzo G.K. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):167–176. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
36. Dodd J.M., Jones L., Flenady V. et al. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7: CD004947. DOI: 10.1002/14651858.CD004947.pub3.
37. Maher M.A., Abdelaziz A., Ellaihy M., Bazeed M.F. Prevention of preterm birth: a randomized trial of vaginal compared with intramuscular progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(2):215–222. DOI: 10.1111/aogs.12017.
38. Blackwell S.C., Gyamfi-Bannerman C., Biggio J.R. Jr et al. 17-OHPC to Prevent Recurrent Preterm Birth in Singleton Gestations (PROLONG Study): A Multicenter, International, Randomized Double-Blind Trial. *Am J Perinatol.* 2020;37(2):127–136. DOI: 10.1055/s-0039-3400227.
39. Fried I., Beam A.L., Kohane I.S., Palmer N.P. Utilization, Cost, and Outcome of Branded vs Compounded 17-Alpha Hydroxyprogesterone Caproate in Prevention of Preterm Birth. *JAMA Intern Med.* 2017;177(11):1689–1690. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.5017.
40. Rebarber A., Istwan N.B., Russo-Stieglitz K. et al. Increased incidence of gestational diabetes in women receiving prophylactic 17alpha-hydroxyprogesterone caproate for prevention of recurrent preterm delivery. *Diabetes Care.* 2007;30(9):2277–2280. DOI: 10.2337/dc07-0564.
41. Nelson D.B., McIntire D.D., McDonald J. et al. 17-alpha Hydroxyprogesterone caproate did not reduce the rate of recurrent preterm birth in a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):600.e1–e600.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.025.
42. Cuppett C.D., Yang Zhao, Caritis S. et al. Effect of endogenous steroid hormones on 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(1):86.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.09.021.
43. Goya M., Pratcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800–1806. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
44. Saccone G., Maruotti G.M., Giudicepietro A. et al. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(23):2317–2324. DOI: 10.1001/jama.2017.18956.
45. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetti F. et al. Preterm Labor and Birth Management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(17):2011–2030. DOI: 10.1080/14767058.2017.1323860.
46. Jarde A., Lutsiv O., Beyene J., McDonald S.D. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG.* 2019;126(5):556–567. DOI: 10.1111/1471-0528.15566.
47. Romero R., Conde-Agudelo A., El-Refaie W. et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:303–314.
48. Goya M., de la Calle M., Pratcorona L. et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145–152. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.11.012.
49. Barinov S.V., Shamina I.V., Di Renzo G.C. et al. The role of cervical pessary and progesterone therapy in the phenomenon of placenta previa migration. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(6):913–919. DOI: 10.1080/14767058.2018.1509068.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ди Ренцо Дж.К. — д.м.н., профессор Университета Перуджи; 06123, Италия, Перуджа, Университетская пл., д. 1; ORCID iD 0000-0003-4467-240X.

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

Маркова Элеонора Александровна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

Контактная информация: Маркова Элеонора Александровна, e-mail: markova.eleonora@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 20.08.2020, поступила после рецензирования 14.09.2020, принята в печать 07.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Gian Carlo Di Renzo — MD, PhD, FRCOG (hon) FACOG (hon) FICOG (hon) Past General Secretary of FIGO University of Perugia; 1, piazza Università, Perugia, 06123, Italy; ORCID iD 0000-0003-4467-240X.

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

Eleonora A. Markova — Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

Contact information: Eleonora A. Markova, e-mail: markova.eleonora@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 20.08.2020, revised 14.09.2020, accepted 07.10.2020.



23–26 МАЯ 2021,
МОСКВА

**IY Международный
Междисциплинарный Саммит**
акушеров, гинекологов, репродуктологов
и перинатологов

MAY 23–26 2021,
MOSCOW

IY International Multidisciplinary Summit
of obstetricians, gynecologists and perinatologists

www.womenhealth.su

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-276-281

Профилактика и лечение железодефицитной анемии в практике акушера-гинеколога

М.С. Селихова, П.А. Солтыс, Л.С. Калачева

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Число больных железодефицитной анемией неуклонно растет, причем чаще анемия встречается среди женщин детородного возраста, беременных и девочек-подростков, что определяет значимость проблемы для врачей акушеров-гинекологов. Одной из наиболее распространенных причин развития железодефицитных анемий в практике гинеколога являются аномальные маточные кровотечения (АМК) как в пубертатном, так и в репродуктивном периоде, требующие не только обеспечения гемостаза, но и восполнения дефицита железа. В статье также представлены данные о высокой частоте анемии у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, что следует учитывать при ведении этой самой многочисленной группы гинекологических больных. Лечение анемии или коррекция латентного железодефицита проводится длительно, поэтому так важен выбор препарата. Таблетированный препарат Тардиферон®, содержащий 80 мг железа, соответствует всем современным требованиям, предъявляемым к антианемическим средствам, и рекомендуется при лечении анемии у пациенток с АМК как в детородном возрасте, так и у девочек-подростков. Приведенные клинические примеры подтверждают высокую эффективность препарата при хорошей переносимости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железодефицитная анемия, беременность, аномальные маточные кровотечения пубертатного возраста, обильные маточные кровотечения, воспаление гениталий, высокая эффективность, комплаенс.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Селихова М.С., Солтыс П.А., Калачева Л.С. Профилактика и лечение железодефицитной анемии в практике акушера-гинеколога. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):276–281. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-276-281.

Prevention and treatment for iron-deficiency anemia in obstetrical gynecological practice

M.S. Selikhova, P.A. Soltys, L.S. Kalacheva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

The prevalence of iron-deficiency anemia (IDA) is steadily increasing. IDA is more common in women of reproductive age, pregnant women, and adolescent girls thus accounting for the importance of this issue in obstetrics and gynecology. Abnormal uterine bleeding (AUB) is one of the most common causes of IDA both in the puberty and reproductive period which requires hemostasis as well as addressing iron deficiency. A high rate of IDA was also reported in women with pelvic inflammatory diseases; this should be considered when managing this large group of gynecological patients. The treatment for anemia or latent iron deficiency is performed for a long time, therefore, the selection of a medication is particularly important. Peroral Tardyferon® containing 80 mg of iron meets all modern-day requirements for anti-anemic drugs and is recommended for anemia resulting from AUB both in women of reproductive age and adolescent girls. Case studies illustrate high efficacy and good tolerability of this medication.

KEYWORDS: iron-deficiency anemia, pregnancy, abnormal uterine bleeding in puberty, heavy menstrual bleeding, genital inflammation, high efficacy, compliance.

FOR CITATION: Selikhova M.S., Soltys P.A., Kalacheva L.S. Prevention and treatment for iron-deficiency anemia in obstetrical gynecological practice. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):276–281. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-276-281.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время отмечается повышенное внимание врачей разных специальностей к проблеме железодефицитной анемии (ЖДА). По данным ВОЗ, около трети населения планеты страдает от скрытого дефицита железа и ЖДА [1–3]. Число больных ЖДА неуклонно растет. С 2000 г. число выявленных случаев анемии увеличилось более чем в 5 раз, причем чаще анемия встречается среди женщин детородного возраста, беременных и девочек в возрасте 12–17 лет [4, 5].

Именно поэтому проблема железодефицита привлекает особое внимание врачей акушеров-гинекологов. Статистика говорит о четких гендерных различиях в частоте встречаемости железодефицитных состояний: если в популяции от анемии страдают лишь 12,7% мужчин, то среди женщин фертильного возраста эта цифра достигает 30,2%. ЖДА является третьей по распространенности причиной временной потери трудоспособности у женщин в возрасте 15–44 лет [6, 7].

Течение беременности сопровождается увеличением частоты железодефицитных состояний. Так, по данным ВОЗ за 2012 г., анемия у беременных развивалась в 42% случаев. Частота ЖДА во время беременности в России колеблется от 21% до 80%, причем в последнее десятилетие этот показатель значительно возрос [8–10]. Во время гестации в организме женщины железо усиленно расходуется вследствие интенсификации обмена веществ, и уровень депонированного железа у всех беременных к концу гестационного периода снижается.

У женщин суточная потребность в железе составляет 1,5–1,7 мг, в период беременности и нормально протекающих родов она увеличивается в 2 раза, а при лактации — в 10 раз. Таким образом, суммарная потеря железа, связанная с нормально протекающей беременностью, родами и лактацией, составляет около 1400 мг. Эксперты ВОЗ рекомендуют всем беременным с ранних сроков и до родов получать 50–60 мг элементарного железа в сутки для профилактики ЖДА [11].

Если раньше наличие ЖДА у беременной женщины ассоциировалось прежде всего с возможными осложнениями, то в настоящее время появляется все больше сообщений о влиянии железодефицита на нейрогенез плода. Железо — это не только составная часть гемоглобина, но и кофактор многих ферментов, незаменимых для жизнедеятельности клетки, например для митоза клеток — предшественников нейронов, именно поэтому фетальный нейрогенез особенно чувствителен к железодефициту [8, 9].

Это обуславливает необходимость начинать антианемические меры как можно раньше, еще до наступления беременности. И тем не менее, согласно данным Росстата, в России у 20–40% женщин беременность наступает на фоне ЖДА, а распространенность железодефицита у женщин репродуктивного возраста достигает 50–60% [6, 12].

Для восполнения запасов железа в организме женщины после беременности, родов и лактации требуется 2–3 года. Согласно современным рекомендациям ВОЗ интергенетический интервал должен составлять 24 ± 9 мес., т. е. планировать следующую беременность следует по прошествии не менее 2 лет, однако не всегда за этот срок запасы железа успевают восстановиться алиментарным путем, особенно при рекомендуемых сроках лактации в течение 2 лет. Именно этим фактом обусловлена настоятельная рекомендация профилактического приема препаратов железа на преградившем этапе [13].

Различают три стадии дефицита железа: предлатентную (снижение запасов микроэлемента без уменьшения расхода железа на эритропоэз), латентную (полное истощение запасов микроэлемента в депо, но без признаков анемии) и манифестную, или ЖДА (уменьшение гемоглобинового фонда железа и появление клинических симптомов анемии). При восстановлении запасов железа организм в первую очередь насыщает железом гемоглобин, поэтому достижение в процессе лечения анемии нормативных показателей гемоглобина не означает полного восполнения запаса железа в организме [14].

По рекомендациям ВОЗ всем менструирующим женщинам и девочкам-подросткам необходимо принимать профилактическую дозу железа (30–60 мг) ежедневно в течение 3 мес. подряд в год. Эта несложная и безопасная превентивная мера позволяет молодым женщинам поддерживать депо железа в «ресурсном состоянии» и в любой момент быть готовыми выносить беременность. Однако в реальной

практике эти рекомендации ВОЗ выполняются крайне редко. Высокая распространенность ЖДА среди женщин репродуктивного возраста во многом обусловлена наличием таких патологических состояний, как миома матки, аденомиоз, гиперпластические процессы в эндометрии и другие гинекологические заболевания, приводящие к повышенной кровопотере. Скрининг 1127 женщин активного репродуктивного возраста 18–35 лет выявил недостаточность железа у пациенток с эндометриозом, несмотря на употребление витаминно-минеральных комплексов [15].

АНЕМИЯ И АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

Аномальные маточные кровотечения (АМК) в пубертате являются одной из наиболее частых форм нарушения менструальной функции у девочек и лидируют среди причин обращения к гинекологу. В течение первых лет после менархе 80% менструальных циклов остаются ановуляторными при регулярном характере менструаций. У каждой четвертой-пятой (20–25%) девочки на протяжении первых 2 лет периодически могут возникать задержки менструации, после которых появляются кровянистые выделения длительностью больше 8 дней. Если эти выделения обильны и не приводят к анемии, их рассматривают как вариант нормы, не требующий медикаментозной коррекции. У большинства (95%) девочек регулярный менструальный цикл устанавливается в 14–16 лет, однако только к 17–18 годам наступает регулярный овуляторный пик с формированием полноценной лютеиновой фазы [16]. Несмотря на многообразие клинических проявлений, единой международной классификации АМК пубертатного возраста не существует. Сложность верификации диагноза во многом связана с тем, что врачу не всегда удается собрать полный анамнез, так как пациентки в этом случае — дети. В связи с этим в подобной ситуации врач оценивает объем кровопотери по уровню гемоглобина [17]. Именно уровень гемоглобина положен в основу оценки степени тяжести АМК у подростков. Выделяют легкую степень (кровянистые выделения продолжительностью 2 мес. и более, но без анемии — гемоглобин более 120 г/л), умеренную (обильные или длительные кровянистые выделения, вызывающие легкую анемию, — гемоглобин более 100 г/л) и тяжелую (кровотечения со значительным снижением гемоглобина — менее 100 г/л, что может привести к нестабильной гемодинамике). Российское национальное руководство по гинекологии (2009 г.) также рекомендует ориентироваться на показатели гемоглобина при выборе тактики ведения девочек с ювенильными кровотечениями [18]. При этом очевидно, что даже необильные, но длительные кровянистые выделения из половых путей не могут не влиять на запасы железа в организме и состояние здоровья ребенка.

Точной статистики по распространенности АМК пубертатного периода нет. Мы провели анализ 56 случаев ювенильных кровотечений, по поводу которых девочки-подростки были госпитализированы в гинекологический стационар в 2019–2020 гг. У каждой четвертой (25%) пациентки кровянистые выделения были необильными, чаще в виде кровомазаний, однако продолжались от 1,5 мес. до 3 мес. к моменту поступления в стационар. При обследовании анемии не выявлено, уровень гемоглобина составил 130 ± 10 г/л. Пять (8,9%) девочек были направлены в гинекологическое отделение с обильными продолжающимися кровотечениями и тя-

желой анемией. У большинства (66,1%) девочек-подростков наблюдались умеренные по объему теряемой крови, но длительные, периодические возобновляющиеся кровянистые выделения. При обследовании показатели гемоглобина были в пределах 100–120 г/л, что характерно для анемии легкой степени тяжести. Данное состояние напрямую не угрожает жизни ребенка, не приводит к гемодинамическим нарушениям, однако сопровождается слабостью, повышенной утомляемостью, нарушает обычный режим жизни и требует проведения антианемической терапии.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Н., 10 лет 5 мес., поступила в гинекологическое отделение с жалобами на умеренные кровянистые выделения из половых путей в течение 35 дней.

Из анамнеза: росла и развивалась нормально. Из хронических заболеваний отмечает частые ангины, ежегодно до 3–4 раз за год. Менструация первая, ввиду длительности кровянистых выделений обратилась с мамой в частную клинику, откуда была направлена в стационар.

При поступлении: уровень гемоглобина 105 г/л, лейкоцитарная формула не изменена. Биохимические показатели крови, включая коагулограмму, в пределах физиологической нормы. ЭхоКГ: структурных изменений нет. ЭКГ: синусовый ритм, норма. УЗИ обзорное брюшной полости: структурных изменений нет. УЗИ органов малого таза: объемных образований нет. Матка соответствует возрастной норме, м-эхо 5 мм. Осмотрена педиатром (анемия легкой степени), гематологом (гематологической патологии нет).

Диагноз: АМК пубертатного периода. Анемия легкой степени.

Лечение: учитывая стабильные гемодинамические показатели, легкую степень анемии, небольшую толщину эндометрия, а также впервые возникшее кровотечение, был выбран симптоматический гемостаз. Проведена гемостатическая терапия (транексамовая кислота 500 мг в/в № 3, затем 250 мг 3 р/сут *per os* в течение 3 дней), утеротоническая терапия (окситоцин 1 мл в/м 2 р/сут № 6), антианемическая терапия (Тардиферон® (сульфат железа замедленного высвобождения) по 1 таблетке 2 р/сут). Учитывая длительность кровянистых выделений и риск инфекционных осложнений, начата антибактериальная терапия (цефтриаксон 1 г в/м № 7). Достигнут устойчивый гемостаз на 5-й день лечения, кровянистые выделения из половых путей прекратились. Выписана на 7-е сут в удовлетворительном состоянии с рекомендациями продолжить антианемическую терапию Тардифероном® по 1 таблетке в день в течение 3 мес. Уровень гемоглобина при выписке составил 114 г/л.

Длительная антианемическая терапия требуется во всех случаях ювенильных кровотечений. При выборе препарата необходимо учитывать его переносимость и стоимость, так как рекомендуемая длительность приема значительная — от 3 мес. до 6 мес. Мы отдаем предпочтение препарату Тардиферон®, поскольку при высокой эффективности не наблюдали негативных побочных эффектов. Препарат рекомендован к применению у детей с 6 лет. Содержит двухвалентное железо, за счет постепенного высвобождения железа хорошо переносится.

Анемия и обильные маточные кровотечения

В РФ хотя бы один эпизод АМК в анамнезе имеет каждая вторая пациентка репродуктивного возраста [7, 19]. При

этом часто встречающейся и нерешенной в практике врача-гинеколога проблемой являются обильные маточные кровотечения (ОМК). Повышенная кровопотеря во время менструации, повторяющаяся ежемесячно, приводит к анемии и негативно влияет не только на физическое, но и на психоэмоциональное состояние женщины, что в конечном итоге снижает качество жизни. Точная оценка распространенности данной патологии затруднена в связи с различным пониманием «нормальной» менструации и несвоевременным обращением по поводу повышенной кровопотери. По данным FIGO (2018 г.), только каждая вторая женщина с ОМК обращается за медицинской помощью [7]. Ранее одним из критериев обильных менструаций считалась ежемесячная кровопотеря более 80 мл, однако проведенное эпидемиологическое исследование с участием 475 женщин показало, что 41% женщин с кровопотерей более 80 мл оценили свои менструации как нормальные и не обильные. В настоящее время отказались от определения ОМК по подсчету кровопотери ввиду субъективности данного показателя. В 2007 г. Национальным институтом развития здравоохранения Великобритании (NICE) было предложено определение ОМК, согласно которому под ОМК понимают чрезмерную менструальную кровопотерю, оказывающую влияние на физическое, социальное, эмоциональное и материальное благополучие женщины [20]. Таким образом, в основу определения ОМК было положено изменение общего состояния пациентки и снижение качества жизни. Данное определение одобрено Международной федерацией акушеров-гинекологов в 2018 г.

У женщин суточная потребность в железе составляет 1,5–1,7 мг, при ОМК она возрастает до 2,5–3,0 мг. При потерях крови с выведением из организма более 2 мг железа в сутки развивается его дефицит. Однако при обильной менструации женщина за несколько дней может потерять 50–150 мг железа, а при наличии органических причин, таких как миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, потеря может достигать 500 мг. Для естественного восстановления запаса железа в организме после обильной менструации необходимо около 6 мес. [6].

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка С., 28 лет, обратилась в женскую консультацию в связи с нерегулярными менструациями.

Из анамнеза: простудные заболевания, хронической соматической патологии не выявлено. Менструальная функция с 13 лет, менструации по 7–8 дней через 24–40 дней, нерегулярные, обильные, болезненные. Половая жизнь с 20 лет, в браке 2 года, на данный момент в беременности не заинтересована. Год назад обращалась к гинекологу по поводу обильных выделений из половых путей, сопровождающихся зудом, получала местное противовоспалительное лечение. При обследовании была выявлена анемия легкой степени, рекомендован прием антианемических препаратов, которые принимала в течение месяца. Контрольный анализ не проводился.

При осмотре: пациентка нормостенического телосложения, кожные покровы обычной окраски. АД 120/75 мм рт. ст. Пульс 84 в минуту. При влагалищном исследовании матки обычных размеров, плотная, подвижная. При УЗИ органов малого таза отмечена ячеистая структура миометрия, эндометрий соответствует фазе менструального цикла. Объемных образований в малом тазу нет.

Клинико-лабораторное обследование. Биохимические показатели в пределах физиологической нормы. Из лабораторных показателей обращает на себя внимание вновь выявленная анемия (уровень гемоглобина 103 г/л). Активный опрос пациентки выявил чувство слабости, быструю утомляемость, учащенное сердцебиение, однако пациентка это связывала с перегрузками на работе.

Диагноз: АМК репродуктивного возраста. ОМК. Аденомиоз? Бесплодие 1. Анемия легкой степени.

Лечение. С целью нормализации менструального цикла и лечения ОМК и с учетом отсутствия репродуктивных планов на данный момент пациентке назначены прием комбинированного орального контрацептива, антианемическая терапия препаратом Тардиферон® по 1 таблетке 2 р/сут в течение месяца с последующим контролем уровня гемоглобина. Рекомендовано обследование у терапевта для исключения заболеваний желудочно-кишечного тракта. В дальнейшем с целью верификации диагноза планируются оценка гормонального статуса, гистероскопия.

Через месяц больная отметила улучшение общего самочувствия, настроения, высокую работоспособность. Лабораторно подтверждено увеличение уровня гемоглобина до 121 г/л. Рекомендовано продолжить прием Тардиферона® по 1 таблетке в день в течение еще 2 мес.

Хотелось бы подчеркнуть необходимость активного выявления признаков хронической анемии при ОМК и при этом не ограничиваться определением только уровня гемоглобина, который отражает уже выраженный железодефицит. При ведении таких больных важно помнить, что только длительное лечение поможет устранить анемию и, более того, восполнить запасы железа в организме женщины.

Анемия и воспалительные заболевания органов малого таза

Традиционно проблему анемии рассматривают в ассоциации с острой или хронической кровопотерей. Однако причин, приводящих к развитию дефицита железа, в организме намного больше. В структуре гинекологической патологии лидируют воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ). Они наиболее часто диагностируются в возрасте 21–27 лет, а каждый пятый случай выявляется у женщин моложе 19 лет [21, 22]. Особая актуальность проблемы ВЗОМТ обусловлена не только их распространенностью, но и крайне негативным влиянием на репродуктивное здоровье молодых женщин, что в условиях сложной демографической ситуации в стране приобретает серьезный социально значимый характер [23].

В ходе исследования, посвященного данной проблеме, нами проведен ретроспективный анализ 853 историй болезни пациенток в возрасте 18–45 лет с верифицированным диагнозом ВЗОМТ. При этом у 658 пациенток течение заболевания было неосложненным, а 195 женщин были госпитализированы в связи с диагностированными тубоовариальными образованиями. По результатам полного клинического обследования было выявлено, что при средней тяжести воспалительного процесса ($n=377$) уровень гемоглобина составил $117,6 \pm 0,4$ г/л, при тяжелом ($n=281$) — $105,0 \pm 0,3$ г/л, а при формировании гнойно-деструктивных форм ($n=195$) он опускался до $97,1 \pm 0,4$ г/л. Следует отметить, что на момент обследования кровотечений ни у одной

пациентки не было. Все пациентки находились в стационаре по поводу острого впервые возникшего или обострившегося хронического воспалительного процесса. Полученные данные свидетельствуют, что у всех пациенток с ВЗОМТ имела место ЖДА. На наш взгляд, это может быть связано, с одной стороны, с нарушением менструальной функции как одним из клинических проявлений воспалительного процесса внутренних половых органов женщины, приводящим к повышенной кровопотере. С другой стороны, на фоне ЖДА происходит угнетение иммунной системы, что способствует прогрессированию воспалительного процесса.

Полученные в ходе этого исследования данные диктуют необходимость более тщательного обследования пациенток с ВЗОМТ в целях исключения железодефицитного состояния и своевременной и адекватной его коррекции.

В настоящее время имеется значительный арсенал препаратов, применяемых для коррекции железодефицита и лечения анемии. По рекомендациям экспертов ВОЗ при выборе препарата для профилактики или коррекции ЖДА предпочтение следует отдавать таблетированным формам ввиду лучшей переносимости и удобства применения. Назначение парентеральных форм введения показано только при неэффективности перорального применения при тяжелых формах анемии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), при которых нарушается всасывание железа, а также при индивидуальной непереносимости солей железа. Восстановление нормального содержания железа в организме происходит медленно из-за ограничений всасывания микроэлемента в кишечнике, которое в основном происходит в двенадцатиперстной кишке и тощей кишке. Предпочтительны препараты двухвалентного железа, которые по сравнению с препаратами трехвалентного железа лучше адсорбируются в кишечнике. Кроме того, для улучшения абсорбции и снижения побочных эффектов рекомендуется применять препараты с замедленным выделением железа, при этом за счет пролонгированного действия сокращается частота приема, что обеспечивает хороший комплаенс.

Вопрос приверженности лечению крайне важен, так как комплексная терапия ЖДА предполагает соблюдение трех последовательных этапов лечения [1, 6]: купирования анемии, терапии насыщения (восстановление запасов железа в организме) и поддерживающей терапии. Как правило, длительность терапии составляет 1–3 мес., зависит от ряда факторов и должна основываться на тяжести проявлений железодефицита, течения основного заболевания, скорости восстановления нормального уровня гемоглобина и восполнения тканевых запасов железа (сывороточный ферритин 40–60 мкг/л). При этом следует учитывать массу тела и возраст пациентки. При подтвержденном железодефиците без анемии необходимо поступление в организм 50–100 мг элементарного железа в сутки. При анемии потери в тканевых депо уже столь велики, что необходимы лечебные дозы железа, которые в 2 раза больше профилактических и составляют 100–200 мг/сут [14].

Во всех приведенных клинических примерах назначался таблетированный препарат Тардиферон®, содержащий 80 мг железа. Такая доза позволяет использовать препарат как с целью лечения анемии (принимается дважды

в день), так и с профилактической целью или в качестве поддерживающей терапии после достижения нормального уровня гемоглобина. Основной причиной нарушения комплаенса являются побочные эффекты железосодержащих средств, выраженность которых нарастает с увеличением дозы. Главное преимущество Тардиферона® в том, что он содержит уникальный запатентованный полимерный комплекс Eudragit (RL и RS) [24, 25] в виде матричной структуры, в которую включен активный компонент Fe²⁺. Такая форма выпуска обеспечивает независимое от pH пролонгированное высвобождение железа в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкого кишечника, что позволяет использовать препарат железа в меньшей дозировке без снижения эффективности. Подобный механизм действия помогает защитить слизистую оболочку пищеварительного тракта от воспалительной реакции, которая является основным побочным эффектом пероральных железосодержащих препаратов. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ способствует хорошей переносимости препарата и повышает приверженность терапии, что подтвердил клинический опыт применения данного препарата. Комплаенс — очень важная составляющая успеха лечения, так как Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА отводят на лечение анемии препаратами железа не менее 3 мес. при анемии легкой степени, 4,5 мес. при анемии средней степени и 6 мес. при анемии тяжелой степени [14].

Согласно инструкции к препарату показаниями к назначению Тардиферона® являются: лечение ЖДА и профилактика железодефицитных состояний при беременности, при недостаточном поступлении железа с пищей. С лечебной целью препарат следует назначать дважды в сутки, а после достижения нормальных показателей красной крови переходить на профилактические дозы [26].

Наш опыт применения Тардиферона® показал его высокую эффективность, хорошую переносимость и удобство приема, что обеспечило высокую приверженность пациентов лечению и позволило добиться высоких клинических результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практикующий акушер-гинеколог в своей работе сталкивается с проблемой ЖДА ежедневно. Очень важно следовать рекомендациям экспертов ВОЗ 2016 г. по профилактике дефицита железа у всех менструирующих женщин репродуктивного возраста и девушек-подростков в течение 3 мес. в году. Только активная позиция врача в этом вопросе сможет изменить ситуацию к лучшему. При этом при коррекции железодефицитных состояний и лечении анемий предпочтение следует отдавать препаратам, удобным в применении, подтвердившим свою высокую эффективность, прием которых сопровождается минимальным количеством нежелательных явлений.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Пьер Фабр» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to "Pierre Fabre" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия — акушерские и перинатальные аспекты. РМЖ. 2004;12(1):12–15.
2. Надей Е.В., Нечаева Г.И. Дефицит железа. Группы риска в общей клинической практике. Лечащий врач. 2014;7:26–31.
3. Громова О.А., Ребров В.Г. Железо как жизненно необходимый нутриент. Эффективная фармакотерапия. Акушерство, гинекология. 2012;2:46–52.
4. Ковальчук Л.А., Тарханова А.Э., Тарханов А.А. Роль дисбаланса макро- и микроэлементов в патогенезе железодефицитной анемии беременных. Медицинский вестник Башкортостана. 2009;2:49–51.
5. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Эффективность применения препарата Ферро-Фольгамма у беременных и рожениц с железодефицитной анемией. РМЖ. 2003;16:899–901.
6. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Лечение, диагностика и адекватная профилактика железодефицитных состояний в практике акушера-гинеколога. Акушерство и гинекология. 2015;4:69–74.
7. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Менструальные кровотечения: диагностика и лечение. Акушерство и гинекология. 2019;5:86–193. DOI: 10.18565/aig.2019.5.186-192.
8. Тютюник Л.В., Балушкина А.А., Докуева Р.С. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности. РМЖ. Акушерство и гинекология. 2013;1:22–25.
9. Таюпова И.М. Физиологические и биохимические аспекты дефицита железа у беременных. Евразийский союз ученых (ЕСУ). 2016;30:77–79.
10. Хамадьянов У.Р., Таюпова И.М., Хамадьянова А.У. Латентный дефицит железа во время беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009;8(4):69–74.
11. World Health Organization. Prevention and management of severe anaemia in pregnancy. Report of a Technical Working Group. Geneva: WHO; 2003.
12. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. Прегравидарная подготовка: доказанная польза. Эссенциальные микронутриенты в составе поливитаминных комплексов. Докт.ру. 2020;19(6):30–35. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35.
13. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: StatusPraesens; 2020.
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. 2015.
15. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019;5:156–168. DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
16. Кузнецова И.В. Девочка-подросток как пациент. Эндокринная гинекология физиологического пубертата: оптимальный минимум коррекции. М.: StatusPraesens; 2014.
17. Фон Вольфф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Пер. с нем. М.: Медпресс-информ; 2018.
18. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
19. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Рациональная терапия и современные принципы диагностики железодефицитных состояний в акушерско-гинекологической практике. Фарматека. 2009;1:32–39.
20. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy menstrual bleeding clinical guideline 44. London: RCOG Press for NICE; 2007.
21. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. 2013;1:31–38.
22. Прилепская В.Н. Рецидивирующие воспалительные заболевания органов малого таза: причины, следствия и последствия. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015;3:52–54.
23. Новикова В.А., Ауглева Ф.Р., Сороченко А.А. и др. Специфика овариального резерва женщин с хроническим сальпингофоритом. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(6):119–126. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-119-126.
24. Thakral S., Thakral N.K., Majumdar D.K. Eudragit: a technology evaluation. Expert Opin Drug Deliv. 2013;10(1):131–149. DOI: 10.1517/17425247.2013.736962.

25. Бертумье Д., Дюпине П., Трануа Ф. Композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества, способ ее получения и применение. Патент № 2414211. (Электронный ресурс). URL: <https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru> (дата обращения: 20.10.2020).

26. Тардиферон. Государственный реестр лекарственных средств. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=996b7a39-8d8b-40ee-ae48-f059986a3e16&t= (дата обращения: 20.10.2020).

References

1. Serov V.N., Ordzhonikidze N.V. Anemia — obstetric and perinatal aspects. RMJ. 2004;12(1):12–15 (in Russ.).
2. Nadey E.V., Nechaeva G.I. Iron deficiency. Risk groups in general clinical practice. Lechaschii vrach. 2014;7:26–31 (in Russ.).
3. Gromova O.A., Rebrov V.G. Iron as a vital nutrient. Effective pharmacotherapy. Obstetrics, gynecology. 2012;2:46–52 (in Russ.).
4. Kovalchuk L.A., Tarkhanova A.E., Tarkhanov A.A. The role of imbalance of macro- and microelements in the pathogenesis of iron deficiency anemia in pregnant women. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2009;2:49–51 (in Russ.).
5. Konovodova E.N., Burlev V.A. Effectiveness of Ferro-Folgamma using in pregnant and postpartum women with iron deficiency anemia. RMJ. 2003;16:899–901 (in Russ.).
6. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I., Nochevkin E.V. Treatment, diagnosis and adequate prevention of iron deficiency states in the practice of an obstetrician/gynecologist. Obstetrics and gynecology. 2015;4:69–74 (in Russ.).
7. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. Menstrual bleeding: diagnosis and treatment. Obstetrics and gynecology. 2019;5:186–193 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.186-192.
8. Tyutyunik L.V., Balushkina A.A., Dokueva R.S. Prevention and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy. RMJ. Obstetrics and Gynecology. 2013;1:22–25 (in Russ.).
9. Tayupova I.M. Physiological and biochemical aspects of iron deficiency in pregnant women. Eurasian Union of Scientists (ESU). 2016;30:77–79 (in Russ.).
10. Khamadyanov U.R., Tayupova I.M., Khamadyanov A.U. Latent iron deficiency during pregnancy. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2009;8(4):69–74 (in Russ.).
11. World Health Organization. Prevention and management of severe anaemia in pregnancy. Report of a Technical Working Group. Geneva: WHO; 2003.
12. Radzinsky V.E., Solovyova A.V., Kuznetsova O.A., Smirnova T.V. Pregravid preparation: proven benefits. Essential micronutrients in multivitamin complexes. Doctor.Ru. 2020;19(6):30–35 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-6-30-35.

13. Pregravid preparation. Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Professionals. M.: StatusPraesens; 2020 (in Russ.).
14. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. 2015 (in Russ.).
15. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrashvili N.K. et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual irregularities and micronutrient supply in screening women of reproductive age. Obstetrics and gynecology. 2019;5:156–168 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
16. Kuznetsova I.V. Teenage girl as a patient. Endocrine gynecology of physiological puberty: the optimal minimum of correction. M.: StatusPraesens; 2014 (in Russ.).
17. Von Wolff M., Stute P. Gynecological endocrinology and reproductive medicine. (Translated from German) M.: Medpress-inform; 2018 (in Russ.).
18. Gynecology. National leadership. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).
19. Tikhomirov A.L., Sarsaniya S.I. Rational therapy and modern principles of diagnosis of iron deficiency states in obstetric practice. Farmateka. 2009;1:32–39 (in Russ.).
20. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy menstrual bleeding clinical guideline 44. London: RCOG Press for NICE; 2007.
21. Prilepskaya V.N., Bebeva T.N. The effectiveness of the immunomodulator Galavit in the treatment of inflammatory diseases of the pelvic organs. RMJ. 2013;1:31–38 (in Russ.).
22. Prilepskaya V.N. Recurrent pelvic inflammatory disease: causes, effects and consequences. Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology. 2015;3:52–54 (in Russ.).
23. Novikova V.A., Augleva F.R., Sorochenko A.A. et al. Specificity of the ovarian reserve in women with chronic salpingoophoritis. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(6):119–126 (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-119-126.
24. Thakral S., Thakral N.K., Majumdar D.K. Eudragit: a technology evaluation. Expert Opin Drug Deliv. 2013;10(1):131–149. DOI: 10.1517/17425247.2013.736962.
25. Bertumier D., Dupinet P., Tranois F. Composition with prolonged release of active substance, method of its obtaining and application. Patent № 2414211. (Electronic resource). URL: <https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru> (access date: 20.10.2020) (in Russ.).
26. Tardiferon. State register of medicines. (Electronic resource). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=996b7a39-8d8b-40ee-ae48-f059986a3e16&t= (access date: 20.10.2020) (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Селихова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор, 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 — 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.

Калачева Любовь Сергеевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2057-9729.

Контактная информация: Селихова Марина Сергеевна, e-mail: selichovamarina@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.09.2020, поступила после рецензирования 08.10.2020, принята в печать 02.11.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

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

Polina A. Soltys — *Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1911-5372.*

Lyubov' S. Kalacheva — *postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2057-9729.*

Contact information: Marina S. Selikhova, e-mail: selichovamarina@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.09.2020, revised 08.10.2020, accepted 02.11.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-282-289

XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя — 2020». Инфекции мочевыводящих путей у женщин: что важно знать гинекологам? (Пост-релиз)

28 сентября 2020 г. в рамках XXI Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя — 2020», прошедшего 28–30 сентября 2020 г. в Москве, состоялся круглый стол на тему «Инфекции мочевыводящих путей у женщин: что важно знать гинекологам?». Докладчиками отмечен рост частоты инфекций мочевыводящих путей (ИМП), в частности цистита, что связано с отсутствием единого подхода к диагностике и лечению данной патологии у врачей разных специальностей, самолечением пациенток с использованием случайно выбранных антибиотиков либо проведением низкодозной антибактериальной терапии. Представлены современные рекомендации по назначению препаратов для купирования эпизодов острого цистита. Особое внимание уделено проблеме увеличения доли резистентных к антибактериальным препаратам микроорганизмов. Обоснована необходимость поиска и более активного использования подходов, позволяющих избежать назначения антибиотиков с целью профилактики рецидивов ИМП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цистит, инфекции мочевыводящих путей, рекомендации, иммунопрофилактика, клюква, D-манноза, витамин D.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: XXI Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя — 2020». Инфекции мочевыводящих путей у женщин: что важно знать гинекологам? (Пост-релиз). РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):282–288. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-282-289.

21st All-Russian Science Education Forum “Mother & Child”. Urinary tract infections in women: what a gynecologist needs to know? (Post-release)

A round table on the topic “Urinary tract infections in women: what a gynecologist needs to know?” was organized within the framework of the 21st All-Russian Science Education Forum “Mother & Child” that was held on September 28–30, 2020, in Moscow. The speakers reported on an increasing incidence of urinary tract infections (UTIs), in particular, cystitis. This is accounted for by the lack of a common diagnostic and treatment approach to this disease among various medical specialties and self-medicating with randomly chosen or low-dose antibiotics. Current recommendations for the prescribing of medications to reduce the symptoms of acute cystitis are addressed. The increase in the prevalence of antibiotic resistance is highlighted. The development and more active implementation of the approaches avoiding the use of antibiotics to prevent UTI recurrences are required.

KEYWORDS: cystitis, urinary tract infections, recommendations, immune prophylaxis, cranberry, D-mannose, vitamin D.

FOR CITATION: 21st All-Russian Science Education Forum “Mother & Child”. Urinary tract infections in women: what a gynecologist needs to know? (Post-release). Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):282–288. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-282-289.

В Москве 28–30 сентября 2020 г. прошел Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и дитя — 2020». Руководил форумом академик РАН, профессор Г.Т. Сухих, организаторами выступили Министерство здравоохранения РФ, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Российское общество акушеров-гинекологов и Лига акушерок России.

Форум был посвящен достижениям в оказании комплексной медицинской помощи беременным в условиях пандемии, вопросам рентгеновского томосинтеза в скрининговой программе женщин, опыту Перинатального центра в профилактике массивных акушерских кровотечений при вращении плаценты, организации маршрутизации беременных, рожениц и родильниц с большими акушерскими синдромами.

Программа мероприятия была ориентирована на специалистов более 10 направлений медицины: акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии-реаниматологии, детской онкологии, урологии-андрологии и эн-

докринологии, онкологии, педиатрии, сестринского дела, урологии, эстетической гинекологии, эндокринологии, ультразвуковой диагностики.

В рамках форума при поддержке компании «НПО Петровакс Фарм» 28 сентября 2020 г. прошел круглый стол на тему: «Инфекции мочевыводящих путей у женщин: что важно знать гинекологам?». Председателем круглого стола выступила И.А. Аполихина, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), президент Ассоциации специалистов по эстетической гинекологии и Европейской ассоциации генитальной эстетической медицины и пластической хирургии. В рамках круглого стола прозвучали доклады на темы: «Взгляд уролога на лечение и профилактику ИМП», «Современные парадигмы в тактике ведения женщин с неосложненными

инфекциями мочевыводящих путей», «Факторы, влияющие на риск развития цистита у женщин от менархе до менопаузы», «Новые аспекты в политике ИМП».

Леонид Григорьевич Спивак, д.м.н., профессор института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГА-ОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в своем выступлении представил **взгляд уролога на лечение и профилактику ИМП у женщин**.

Л.Г. Спивак подчеркнул, что лечение ИМП сопряжено с рядом трудностей. Это связано с отсутствием у врачей разных специальностей единого подхода к диагностике и лечению данной патологии, самолечением пациенток с использованием случайно выбранных антибиотиков либо проведением низкодозной антибактериальной терапии, что способствует формированию резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Одним из наиболее частых хронических инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы, представляющих серьезную медицинскую проблему, является цистит, который характеризуется вялым, рецидивирующим течением и устойчивостью к этиотропной терапии.

Приступая к терапии нарушений мочеиспускания, в первую очередь необходимо понять, чем именно они вызваны у конкретной пациентки. Так, в 40% случаев учащенное болезненное мочеиспускание обусловлено острым циститом или обострением хронического, в 15% — вагинитом, в 5–10% — атрофией эпителия мочевых путей в постменопаузе, в 40% — уретритом и уретральным синдромом.

В соответствии с европейскими и российскими рекомендациями для подтверждения диагноза острого неосложненного цистита у женщин необходимо наличие двух или более клинических симптомов и изменений в лабораторных анализах мочи при отсутствии патологических выделений из влагалища. По мнению Л.Г. Спивака, в большинстве случаев острые неосложненные ИМП у женщин не требуют проведения посева мочи, так как характер микрофлоры и ее антибактериальная чувствительность легко предсказуемы.

Посев показан в следующих случаях:

- подозрение на пиелонефрит;
- сохранение или возобновление симптомов в течение 4 нед. с момента окончания терапии;
- атипичные симптомы;
- беременность.

Более высокая частота развития цистита у женщин объясняется анатомическими особенностями: короткой и широкой уретрой, близостью уретры к естественным резервуарам инфекции — анусу и влагалищу; аномалиями развития — дистопией, гипермобильностью уретры.

Сексуальная активность, наличие инфекций, передаваемых половым путем, частая смена половых партнеров и характер применяемых контрацептивов способствуют развитию ИМП у женщин детородного возраста. Частые сопутствующие гинекологические заболевания — воспалительные процессы во влагалище, гормональные нарушения (в т. ч. гипоэстрогемия), приводящие к дисбиозу влагалища, повышают риск развития ИМП у женщин в постменопаузе.

Как отмечено профессором Л.Г. Спиваком, значимой проблемой последних лет стало увеличение числа уропатогенных штаммов, устойчивых к широко используемым

в настоящее время антибактериальным препаратам. В условиях ограниченности разработок новых антибиотиков единственным способом избежать резистентности к уже имеющимся является их рациональное применение. При этом при резистентности к антибиотику в популяции более чем у 10–20% штаммов микроорганизмов его эмпирический прием нецелесообразен в связи с недостаточной эффективностью.

Терапия цистита складывается из этиотропного/патогенетического и симптоматического лечения. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU, 2020) в качестве этиотропного лечения показана противомикробная терапия (табл. 1), так как эффективность терапии значительно выше по сравнению с плацебо. При выборе противомикробной терапии следует учитывать: спектр и особенности восприимчивости этиологических патогенов; эффективность препарата для конкретных показаний, установленную в клинических исследованиях; переносимость и побочные реакции; неблагоприятные экологические эффекты; затраты; доступность.

Причинами недостаточной эффективности консервативного лечения могут выступать анатомические особенности: влагалищная эктопия и гипермобильность уретры, уретрогигиенальные спайки, псевдополипы в шейке мочевого пузыря. Они становятся патогенетическими причинами развития рецидивирующего цистита и могут способствовать формированию воспаления, поскольку обуславливают появление остаточной мочи. Выходом в таком случае является оперативное вмешательство.

Профессор Л.Г. Спивак подчеркнул, что использовать аминопенициллины или фторхинолоны для лечения неосложненного цистита не следует из-за риска серьезных побочных эффектов и высокой глобальной резистентности.

Препаратом выбора для стартовой эмпирической терапии неосложненной ИМП является фосфомицин. Достаточная терапевтическая концентрация фосфомицина в моче может сохраняться до 72 ч после перорального приема 3 г, что позволяет назначать препарат однократно.

К препаратам первой линии относится нитрофураны, привлекательность которых определяется высокой природной активностью против всех значимых возбудителей неосложненной ИМП, связанной с многофакторным механизмом действия. Он состоит в повреждении рибосомальных белков бактерий, что приводит к нарушению многих параметров их жизнедеятельности — подавлению синтеза белка, аэробного энергетического метаболизма, синтеза нуклеиновых кислот и клеточной стенки.

Результаты исследования «ДАРМИС-2018» свидетельствуют о росте резистентности к большинству антимикробных препаратов среди внебольничных штаммов *Enterobacteriales*, и в частности *E. coli*, в России. Особую тревогу с практической точки зрения вызывают высокая резистентность к фторхинолонам и резкий рост продукции β-лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий. Поскольку в большинстве случаев терапия внебольничных ИМП проводится эмпирически, в рекомендуемых схемах лечения следует учитывать вышеописанные данные, а также актуальные результаты локального мониторинга чувствительности уропатогенов.

Практикующим специалистам важно помнить о сохраняющейся актуальности проблеме рецидивирующего цистита, о котором говорят при наличии двух обострений в течение полугодия или трех — в течение года.

Таблица 1. Рекомендуемые схемы антимикробной терапии неосложненного цистита (рекомендации EAU, 2020)
Table 1. Recommended antimicrobial protocols for uncomplicated cystitis (EAU guidelines, 2020)

Антибактериальный препарат Antibiotic	Дневная доза Daily dose	Продолжительность терапии, дней Treatment duration, days	Комментарии Comments
<i>Препараты первого выбора / First-line drugs</i>			
Фосфомицина трометамол / Fosfomycin trometamol	3 г однократно / 3 g once	1	Рекомендуется только женщинам с неосложненным циститом Recommended for non-complicated cystitis only
Нитрофурантоин макрокристалл Nitrofurantoin macrocrystal	50-100 мг 4 р/сут 50-100 mg 4 times	5	
Нитрофурантоин моногидрат / макрокристаллы Nitrofurantoin monohydrate/macrocrystal	100 мг 2 р/сут 100 mg twice	5	
Нитрофурантоин макрокристалл пролонгированного действия Sustained release Nitrofurantoin macrocrystal	100 мг 2 р/сут 100 mg twice	5	
Пивмециллам Pivmecillinam	400 мг 3 р/сут 400 mg thrice	3-5	В России не зарегистрирован Not approved in Russian Federation
<i>Альтернатива / Alternative</i>			
Цефалоспорины (например, цефадроксил) Cephalosporins (e.g., cefadroxil)	500 мг 2 р/сут 500 mg twice	3	Или сопоставимый препарат Or similar agent
<i>При региональной резистентности E. coli <20% / E. coli regional resistance < 20%</i>			
Триметоприм Trimethoprim	200 мг 2 р/сут 200 mg twice	5	Кроме I триместра беременности Excepting 1 st trimester of pregnancy
Триметоприм/сульфаметоксазол Trimethoprim/sulphamethoxazole	160/800 мг 2 р/сут 160/800 mg twice	3	Кроме III триместра беременности Excepting 3 rd trimester of pregnancy

Л.Г. Спивак напомнил о мероприятиях, направленных на профилактику развития рецидивирующих ИМП, среди которых выделил следующие:

- ♦ иммунопрофилактика лиофилизированным лизатом бактерий *E. coli* у пациенток с частыми рецидивами бактериального цистита;
- ♦ посткоитальная антибиотикопрофилактика (например, нифурантел 200 мг) при неэффективности прочих, неантибактериальных методов при рецидивах цистита, связанных с половым актом;
- ♦ инстилляцией препаратов гиалуроновой кислоты в мочевого пузыря вне стадии обострения при рецидивирующем цистите;
- ♦ антибактериальное лечение только обострений цистита (т. е. острого цистита) или профилактика обострений фосфомицина трометамолом монодозой 3 г 1 р/сут через 10 дней на протяжении 3 мес. при рецидивирующем цистите;
- ♦ использование локальной (во влагалище) эстрогензаместительной терапии при рецидивирующем цистите у женщин в постменопаузе.

Существующая проблема устойчивости к противомикробным препаратам заставляет искать методы неантибактериальной профилактики, которые могут быть рекомендованы при ИМП. Эффективность некоторых таких методов подтверждена клиническими исследованиями. Среди них стоит отметить поведенческую терапию, использование препаратов клюквы и D-маннозы, локальную заместительную терапию эстрогенсодержащими препаратами, иммунопрофилактику, нестероидные противовоспалительные препараты, пробиотики, внутривезикулярные инстилляционные гликозаминогликанов, вакцины и инокуляцию менее патогенными бактериями.

Механизм профилактического и лечебного действия препаратов клюквы связан с проантоцианидинами группы А (ПАЦ), обладающими ингибирующим потенциалом в отношении адгезивной способности Р-фимбрий *E. coli* к клеткам уротелия. ПАЦ ингибируют связывание уропатогенов с фимбриями Р-типа посредством маннозоспецифичных, лектиноподобных структур с маннозоподобными остатками на клетках слизистой оболочки (ингибирование Р-фимбрий обратимо). По некоторым данным, ПАЦ способны отделить Р-фимбрий от бактерий. В то же время другие исследователи утверждают, что плотность Р-фимбрий не меняется. Еще одним возможным механизмом действия ПАЦ рассматривается ингибирование I-фимбрий.

Эффективным и безопасным направлением в лечении цистита и других ИМП, как подчеркнул Л.Г. Спивак, является использование D-маннозы — эндогенного моносахарида, необходимого для N-гликозилирования около 30% белков протеома человека. Участвуя в «тонкой настройке» структур и функций белков протеома, N-гликозилирование поддерживает функционирование иммуноглобулинов классов E, M, D, A и G и других рецепторов иммунной системы. Экзогенная D-манноза, поступающая с пищей, частично усваивается микробиотой и организмом. Неусвоенная фракция экзогенной D-маннозы выводится с мочой, что является определяющим фактором в терапии и профилактике бактериального цистита, так как в моче, насыщенной D-маннозой, снижается адгезия уропатогенных бактерий (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* и др.) к уротелию почечных лоханок, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. При этом терапия D-маннозой намного безопаснее антибиотикотерапии, эффективно снижает выраженность симптомов цистита и может при-

меняться у пациенток с сахарным диабетом, гипертонией и во время беременности.

D-манноза, Cran-Max (запатентованный экстракт североамериканской клюквы с повышенной эффективностью) в оптимальных дозах, а также витамин D₃ входят в состав комплексного средства для защиты от ИМП Уронекст®. Витамин D₃ способствует восстановлению барьерной функции и активации собственных защитных сил за счет синтеза антимикробных пептидов. Посредством этих механизмов обеспечивается комплексная и полноценная защита от цистита всего за 7 дней приема.

Инна Анатольевна Аполихина, д.м.н., профессор, выступила с докладом, в котором представила **современные парадигмы в тактике ведения женщин с неосложненными ИМП**.

И.А. Аполихина отметила, что цистит является одной из актуальных проблем урологии и гинекологии в связи с его высокой распространенностью, частыми рецидивами и влиянием не только на физическое здоровье женщины, но и на эмоциональную сферу и качество жизни в целом. Установлено, что у 27% молодых женщин рецидив цистита развивается в течение 6 мес., а у 50% женщин — в течение года, причем в 50% случаев рецидивы отмечаются более трех раз в год.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по антимикробной терапии и профилактике инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов (2020) пришло время смены парадигмы в диагностике и лечении ИМП. Теперь определение бессимптомной бактериурии (БСБ) звучит так: наличие одного или более видов бактерий, растущих в моче с указанным количеством 10⁵ КОЕ/мл и более, независимо от наличия пиурии, при отсутствии симптомов, присущих ИМП. Лечение рекомендуется проводить только в случае доказанной пользы для пациентки, если польза превышает риски селекции резистентных микроорганизмов. Скрининг и лечение БСБ целесообразно проводить у беременных женщин: рекомендован фосфомицина трометамол (3 г — монодоза и/или через каждые 10 дней в течение 3 мес.) или цефиксим (400 мг 1 р/сут в течение 5 дней). При выявленной чувствительности применяют амоксициллин + клавулановую кислоту (625 мг через 12 ч в течение 3–5 дней), а также фитопрепарат, содержащий траву золототысячника, корень любистока, листья розмарина обыкновенного (по 2 драже 3 р/сут или по 50 капель 3 р/сут в течение 1–3 мес).

Помимо рационализации применения антибактериальных препаратов, основной задачей сегодняшнего времени является сдерживание антимикробной резистентности — одной из основных угроз здоровью населения.

Ограничение применения фторхинолонов обусловлено, с одной стороны, серьезными побочными эффектами этих препаратов (кардиотоксичностью, диареей, рвотой, повреждением сухожилий, суставов, мышц, нервов, отслойкой сетчатки, аневризмой аорты, нарушениями со стороны центральной нервной системы), с другой — селекцией резистентных штаммов, приводящих к росту антибиотикорезистентности *E. coli* и *Micobacterium tuberculosis*, суперинфекции — в результате резистентности *Clostridium difficile*.

Как подчеркнула И.А. Аполихина в своем выступлении, помимо основной терапии острого неосложненного бактериального цистита с применением препаратов выбора — фосфомицина трометамола (внутри 3 г однократно), или фуразидина (внутри 100 мг 3 р/сут в течение 5–7 дней),

или нитрофурантоина (внутри 100 мг 3 р/сут в течение 5 дней), усилия специалистов должны быть направлены на профилактику рецидивов ИМП, подразумевающую коррекцию гигиенических и сексуальных факторов: употребление большого количества жидкости, принудительное мочеиспускание сразу после полового акта, отказ от использования спермицидов и диафрагмы в качестве метода контрацепции, ограничение половых контактов.

С одной стороны, современная эмпирическая терапия острого неосложненного цистита короткими курсами антибактериальных препаратов позволяет добиться эрадикации возбудителей и клинического выздоровления у 90–98% пациенток. С другой стороны, у 50% женщин, перенесших острый неосложненный цистит, в течение последующего года заболевание рецидивирует. Более того, половина этих женщин переносят за год 3 и более рецидивов, что, по всей видимости, обусловлено несколькими причинами, и одна из них — недостаточная эффективность терапии первичного эпизода.

Лечение больных с рецидивирующими ИМП трудное, требующее исключения многих урологических и сопутствующих факторов, поддерживающих заболевание. Трудность лечения таких пациенток обуславливает необходимость поиска и назначения альтернативных методов профилактики, которые следует использовать в первую очередь, и только при их неэффективности рекомендовано антибактериальное лечение.

Альтернативными видами терапии могут быть иммуноактивная профилактика препаратом, представляющим собой лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli*, использование фитопрепаратов, пробиотиков, препаратов клюквы, D-маннозы.

Результаты метаанализа (2017) показали, что экстракт клюквы сокращает риск ИМП на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,55–0,98; I² = 54%).

В повседневной практике рекомендуется ежедневное употребление экстракта клюквы, содержащего 36 мг/сут ПАЦ (в пересчете на активное вещество) (уровень доказательности 1b, класс рекомендаций С). Входящий в состав Уронекста® Cran-Max, высокоочищенный 100% натуральный экстракт клюквы, обладает стандартизированной активностью (36 мг ПАЦ) и благодаря запатентованному способу высвобождения — большей биодоступностью и эффективностью. Было показано снижение частоты рецидивов ИМП в 4 раза у женщин, получавших капсулу Cran-Max однократно в течение 6 ч после полового акта, по сравнению с результатами лечения пациенток, которым давали сухой клюквенный порошок. В исследовании, проведенном О.А. Громовой и соавт. (2019), экстракты клюквы, стандартизированные по антоцианинам, эффективно дополняли терапевтическое действие D-маннозы при цистите и других ИМП. Блокируя взаимодействие фимбрий уропатогенных бактерий с уротелием, D-манноза и антоцианины клюквы предотвращают заселение мочевого тракта патогенными бактериями. Такая терапия и профилактика ИМП — наилучшая врачебная стратегия.

Таким образом, Уронекст®, обладающий антиадгезивным, мочегонным, противовоспалительным, противомикробным эффектом, а также укрепляющий иммунитет, может быть рекомендован при первых симптомах ИМП с целью профилактики: по 1 саше 1 р/сут в течение 7 дней, предварительно растворенный в 100 мл воды комнатной температуры. Удобная форма выпуска препарата в виде саше позволяет ускорить всасывание продукта и его

действие, а высокий профиль безопасности делает возможным его использование беременными, кормящими, а также пациентками с сахарным диабетом.

Продолжил круглый стол Андрей Владимирович Зайцев, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, выступивший с докладом о факторах, влияющих на риск развития цистита у женщин от менархе до менопаузы.

Как и предыдущие докладчики, А.В. Зайцев отметил значительное влияние рецидивирующих ИМП на качество жизни женщин. Так, анонимный веб-опрос, проведенный в 5 странах (Германии, Швейцарии, Польше, России и Италии) среди взрослых женщин, перенесших рецидив ИМП и острую ИМП, показал, что 47,4% женщин наблюдали более 6 эпизодов ИМП, 14,4% — более 12 эпизодов в течение года. Несмотря на то что 74% участниц проводили профилактику, рецидив был обычным явлением и сопровождался стрессом у значительной части женщин.

Основной путь инфицирования нижних мочевыводящих путей у женщин — восходящий. Микрофлора интроитуса и дистального отдела уретры идентична у 80% больных с ИМП. В 75–90% случаев половой акт — причина развития ИМП у сексуально активных женщин. В исследовании, проведенном в штате Мичиган в 1996–1999 гг., у 166 (74%) женщин с ИМП и 26% — без ИМП в моче и пробах из прямой кишки имелись генетически идентичные штаммы *E. coli*.

На протяжении всей жизни влагалищный микробиом женщины кардинально меняется одновременно с гормональными и микроанатомическими перестройками влагалищного эпителия (рис. 1). Как подчеркнул А.В. Зайцев, влагалище — ключевое анатомическое звено в патогенезе ИМП и потенциальный резервуар уропатогенных микроорганизмов. Микробиота влагалища — динамический и нередко критический патогенетический фактор, ее изменение или потеря нормальной защитной роли *Lactobacillus spp.* увеличивает риск ИМП. При этом нарушение нормоциноза может быть результатом дефицита эстрогенов, антимикробной терапии, применения контрацептивов и самих эпизодов ИМП.

А.В. Зайцев отметил целесообразность использования профилактических методов лечения рецидивов ИМП без антибиотиков для снижения риска появления у пациенток резистентных микроорганизмов и последующей трудно поддающейся лечению клинической инфекции. Эффективным и безопасным направлением профилактики цистита и других ИМП является использование D-маннозы, препаратов клюквы, внутривагинальных инстилляций (введение гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата практикуется при интерстициальном и постлучевом цистите, гиперактивном мочевом пузыре, ИМП). Например, эффективность D-маннозы в дозе 2000 мг в профилактике обострений цистита сходна с таковой нитрофурантоина (рис. 2). D-манноза 2000 мг, входящая в данной дозировке в состав Уронекста®, вызывает интерес у европейского урологического сообщества и, как отмечено выше, была упомянута в последних руководствах и рекомендациях как перспективное средство при лечении и профилактике ИМП.

В заключение своего выступления А.В. Зайцев остановился на обоснованности назначения витамина D₃ в лечении и профилактике ИМП, отметив многообразие его функций (рис. 3). Применение препарата, сочетающего несколько

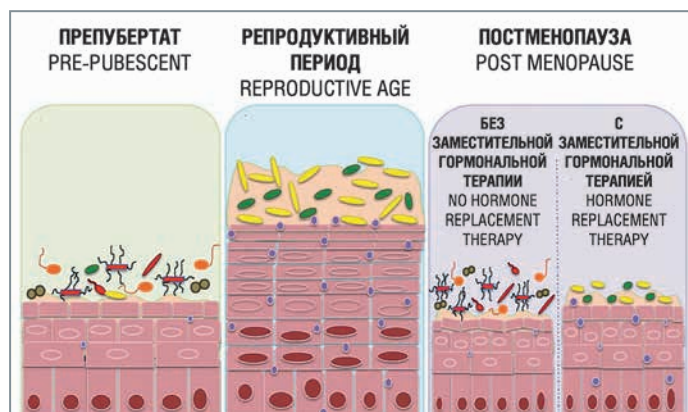


Рис. 1. Изменение влагалищного микробиома в различные периоды жизни женщины [Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.01530]

Fig. 1. Changes in vaginal microbiome during various periods of woman's life [Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.01530]

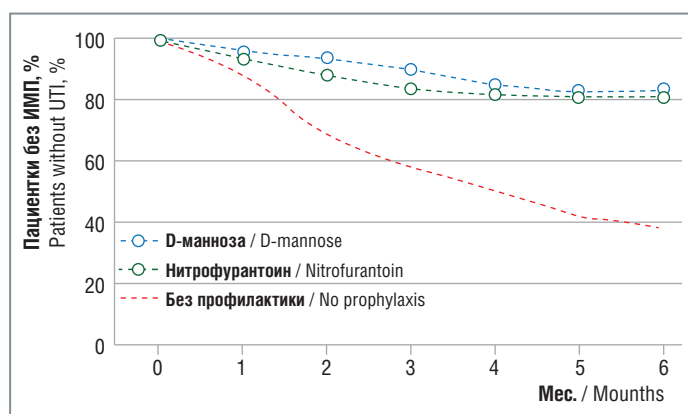


Рис. 2. Изменение доли пациенток без рецидива ИМП на фоне профилактики D-маннозой (2 г) и нитрофурантоином [Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6]

Fig. 2. Changes in the percentage of women without UTI recurrence after the preventive treatment with D-mannose (2 g) and nitrofurantoin [Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6]

компонентов, эффективность которых доказана клиническими исследованиями, обеспечивает более эффективную профилактику ИМП.

Завершила круглый стол Любовь Алексеевна Ходырева, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России с докладом о новых аспектах профилактики ИМП.

Л.А. Ходырева отметила, что ИМП встречаются в практике урологов и врачей других специальностей, нередко осложняя течение различных заболеваний. По данным EAU, каждая вторая женщина в мире по меньшей мере 1 раз в жизни переносит эпизод ИМП, из них у 25–40% женщин в течение ближайших 6–12 мес. отмечается рецидив заболевания. По данным статистики, частота ИМП увеличивается

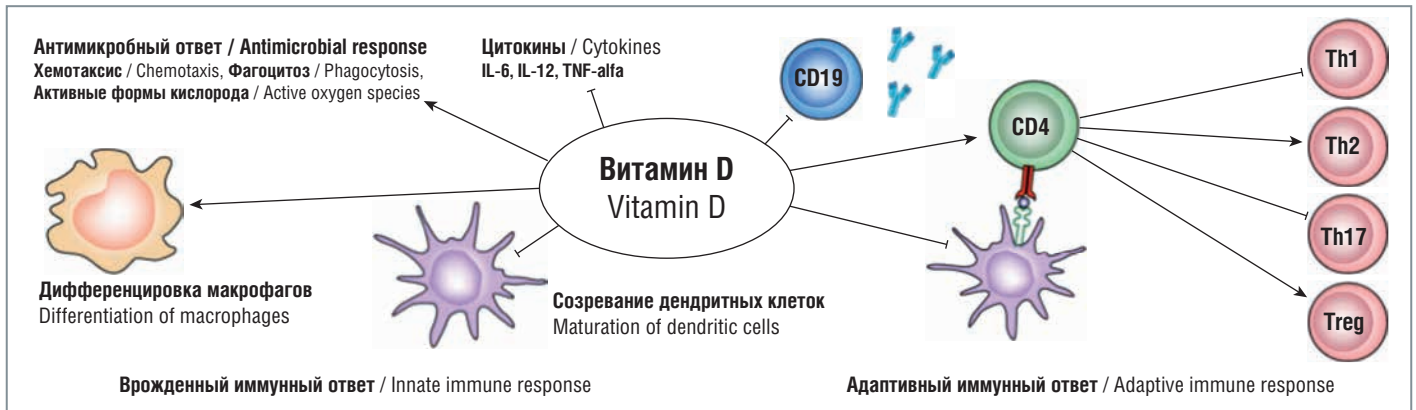


Рис. 3. Влияние витамина D на врожденную и адаптивную иммунную реакцию [Iruetagoiena M., Hirigoyen D., Naves R., Burgos P.I. Immune response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. Front. Immunol. 2015;6:513. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00513]

Fig. 3. The effect of vitamin D on the innate and adaptive immunity [Iruetagoiena M., Hirigoyen D., Naves R., Burgos P.I. Immune response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. Front. Immunol. 2015;6:513. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00513]

с возрастом и при хронических заболеваниях, снижающих общий и местный иммунитет. Также к этому приводит миграция и старение населения. Тенденция к значительному повышению устойчивости микрофлоры к незащищенным пенициллинам, ко-тримоксазолу, фторхинолонам, а также распространение уропатогенов, способных продуцировать β-лактамазы широкого спектра, подталкивают к поиску альтернативного подхода в терапии, исключающего применение антибактериальных препаратов.

Согласно классификации EAU выделяют неосложненную и осложненную формы ИМП, при которых имеются факторы, поддерживающие течение и рецидивы инфекционно-воспалительного процесса в мочевыводящих путях (рис. 4).

В 2017 г. ВОЗ впервые опубликовала список бактерий с уже выработанной или растущей устойчивостью к большинству антибиотиков. Рейтинг бактерий заслуженно возглавляют грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* — возбудители, устойчивые к карбапенемам и цефалоспорином III поколения, среди которых регистрируется высокая частота детекции продуцентов β-лактамаз расширенного спектра, достигающая 43%.

Среди большого разнообразия патогенных факторов можно выделить основные, которые в тех или иных комбинациях присутствуют у патогенных энтеробактерий, обеспечивая патогенетические механизмы вызываемого ими заболевания. К ним относят: эндотоксин, пили IV типа, секреторную систему 3-го типа, белковые токсины специфического действия (цито- и энтеротоксины). Следует отметить, что синтез факторов патогенности опосредован генами, локализованными на островках патогенности, плазмидах, конвертирующих бактериофагах. Факторы патогенности бактерий традиционно разделяют на три группы: определяющие взаимодействие с мембранами клеток организма-хозяина; обуславливающие устойчивость к действию защитных факторов макроорганизма; токсические продукты, повреждающие клетки и собственно вызывающие развитие клинически выраженного инфекционного процесса. Известно, что любой инфекционный процесс начинается с адгезии возбудителя на клетках-мишенях. Все энтеробактерии обладают выраженной способностью прикрепляться к органическим

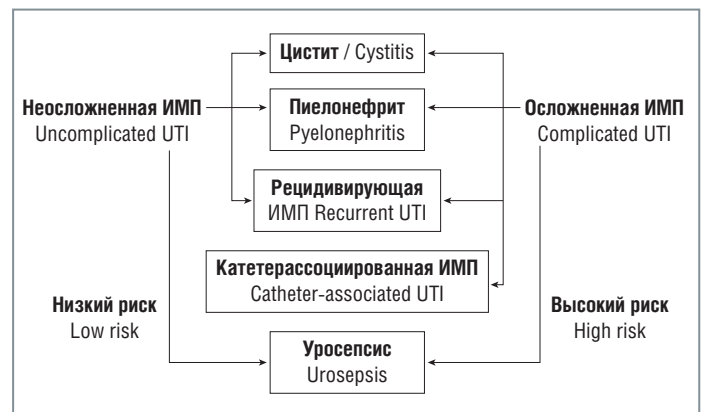


Рис. 4. Классификация ИМП

Fig. 4. Classification of UTIs

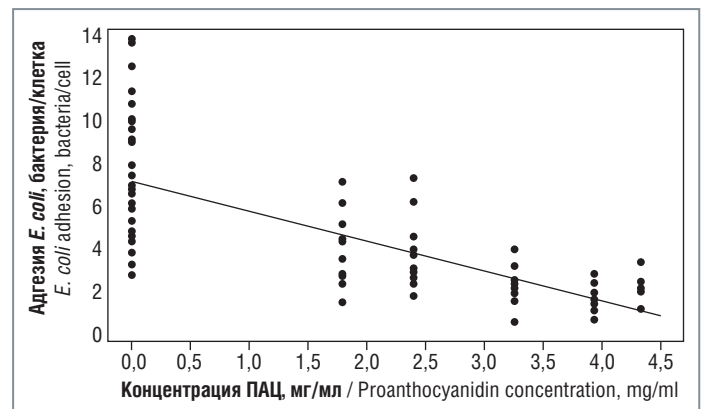


Рис. 5. Ингибирование адгезии *E. coli* проантоцианидинами в зависимости от дозы [Gupta K., Chou M.Y., Howell A. et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. J Urology. 2007;177(6):2357–2360. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.114]

Fig. 5. Inhibition of *E. coli* adhesion with proanthocyanidins depending on the dose [Gupta K., Chou M.Y., Howell A. et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. J Urology. 2007;177(6):2357–2360. DOI: 10.1016/j.juro.2007.01.114]

и неорганическим субстратам, что обеспечено наличием не менее 15 типов адгезинов, расположенных в особых структурах — фимбриях и пиллях.

Исследование K. Gupta et al. (2017) показало, что ингибирование адгезии *E. coli* проантоцианидинами является дозозависимым и статистически высокозначимым: с увеличением их дозы линейно снижается адгезия (рис. 5).

В целом всеми докладчиками отмечена высокая медицинская и социальная значимость проблемы ИМП у женщин, важность взвешенного подхода к лечению и профилактике данного заболевания, целесообразность сокращения по возможности использования антибактериальных препаратов в условиях постоянного роста резистентности микроорганизмов. Благодаря доказанной способности клюквы и D-маннозы ингибировать бактериальную адгезию к клеткам уроэпителия Уронекст® способствует снижению риска прикрепления уропатогенных бактерий, поддерживает здоровое состояние мочевыводящих путей и предупреждает развитие рецидивирующих ИМП, поэтому может использоваться при ведении рассматриваемой категории пациенток.

Симпозиум проходил при поддержке ООО «НПО Петровакс Фарм».

The symposium was supported by LLC “Petrovax Pharm”.

Список рекомендуемой литературы

1. Синякова Л.А. Бессимптомная бактериурия у беременных. Дайджест урологии. 2018;2:36–43.
2. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. 2020.
3. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2019. (Electronic resource.) URL: www.uroweb.org (access date: 28.08.2020).
4. Зайцев А.В., Касян Г.Р., Спивак Л.Г. Цистит. В кн.: Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю., ред. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: Медфорум; 2017:501–518.
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam the Netherlands 2020.
6. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K. et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect.* 2009;58(2):91–102. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.12.009.
7. Gagyor I., Bleidorn J., Kochen M.M. et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ.* 2015;351:h6544. DOI: 10.1136/bmj.h6544.
8. Vik I., Bollestad M., Grudeet N. al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women—A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med.* 2018;15:e1002569. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002569.
9. Kronenberg A., Bütikofer L., Odutayo A. et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ.* 2017;359: j4784. DOI: 10.1136/bmj.j4784.
10. 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.
11. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M. et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(24):415–423. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0415.4.
12. Казюлин А.Н. Лечение неосложненных инфекций мочевыводящих путей. Место препаратов нитрофуранового ряда в современных условиях. *Лечащий врач.* 2017;3:84–90.
13. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антимикробная резистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019;21(2):134–146. DOI: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146.
14. Клинические рекомендации. Цистит бактериальный у взрослых. 2019.
15. Sihra N., Goodman A., Zakri R. et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol.* 2018;15:750–776. DOI: 10.1038/s41585-018-0106-x.
16. Gupta K., Chou M.Y., Howell A. et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J. Urol.* 2007;177(6):2357–2360.
17. Medus M.L., Gomez G.E., Zacchi L.F. et al. N-glycosylation triggers a dual selection pressure in eukaryotic secretory proteins. *Sci Rep.* 2017;7(1):8788. DOI: 10.1038/s41598-017-09173-6.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетраушвили Н.К. Систематический анализ исследований по D-маннозе и перспективы ее применения при рецидивирующих инфекциях мочеполовых путей у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2019;13(2):119–131. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131.
19. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob. Agents.* 2001;17(4):259–268.
20. Nicolle L.E. Managing recurrent urinary tract infections in women. *Womens Health.* 2005;1(1):39–50.
21. Локшин К.Л., Геворкян А.Р., Евдокимов М.Е., Демидко Ю.Л. Лечение острого неосложненного цистита у женщины — чего ожидать от современных антимикробных препаратов? Эффективная фармакотерапия. 2012;4:30–34.
22. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов — 2015 г.». *Терапевтический архив.* 2016;88(4):100–104. DOI: 10.17116/terarkh2016884100-104.
23. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr.* 2017;147(12):2282–2288. DOI: 10.3945/jn.117.254961.
24. Bohbot J. Results of a randomised, double-blind study on the prevention of recurrent cystitis with GynDelta. *The Gynaecologist's and Obstetrician's Journal.* 2007.
25. Wagenlehner F., Wullt B., Ballarini S. et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(1):107–117. DOI: 10.1080/14737167.2017.1359543.
26. Czaja C.A., Stamm W.E., Stapleton A.E. et al. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis.* 2009;200(4):528–536. DOI: 10.1086/600385.
27. Foxman B., Manning S.D., Tallman P. et al. Uropathogenic *Escherichia coli* are more likely than commensal *E. coli* to be shared between heterosexual sex partners. *Am J Epidemiol.* 2002;156(12):1133–1140. DOI: 10.1093/aje/kw1159.
28. Carda-Diéguez M., Cárdenas N., Aparicio M. et al. Variations in Vaginal, Penile, and Oral Microbiota After Sexual Intercourse: A Case Report. *Front. Med.* 2019;6:178. DOI: 10.3389/fmed.2019.00178.
29. Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas.* 2016;91:42–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
30. Stapleton A. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectrum.* 2016;4(6):UTI-0025–2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
31. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol.* 2014;32(1):79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6.
32. Iruretagoyena M., Hirigoyen D., Naves R., Burgos P.I. Immune response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2015;6:513. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00513.
33. Chen Y.H., Ko W.C., Hsueh P.R. The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(8):1699–1704. DOI: 10.1007/s10096-011-1457-x.

34. Tratselas A., Iosifidis E., Ioannidou M. et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:707–710. DOI: 10.1097/INF.0b013e31820d7ec4.
35. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей: методические рекомендации. М.; 2017.
- Recommended reading materials**
1. Sinyakova L.A. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Digest of Urology*. 2018;2:36–43 (in Russ.).
2. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal clinical guidelines. 2020 (in Russ.).
3. European Association of Urology. Guidelines on Urological Infections. 2019. (Electronic resource.) URL: www.uroweb.org (access date: 28.08.2020).
4. Zaitsev A.V., Kasian G.R., Spivak L.G. Cystitis. In: Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu., eds. *Urology. Russian clinical guidelines*. M.: Medforum; 2017:501–518 (in Russ.).
5. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam the Netherlands 2020.
6. Falagas M.E., Kotsantis I.K., Vouloumanou E.K. et al. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect*. 2009;58(2):91–102. DOI: 10.1016/j.jinf.2008.12.009.
7. Gagyor I., Bleidorn J., Kochen M.M. et al. Ibuprofen versus fosfomycin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ*. 2015;351:h6544. DOI: 10.1136/bmj.h6544.
8. Vik I., Bollestad M., Grudeet N. al. Ibuprofen versus pivmecillinam for uncomplicated urinary tract infection in women—A double-blind, randomized non-inferiority trial. *PLoS Med*. 2018;15:e1002569. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002569.
9. Kronenberg A., Bütikofer L., Odutayoet A. et al. Symptomatic treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the ambulatory setting: randomised, double blind trial. *BMJ*. 2017;359:j4784. DOI: 10.1136/bmj.j4784.
10. 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.
11. Wagenlehner F.M., Hoyme U., Kaase M. et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(24):415–423. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0415.4.
12. Kazyulin A.N. Treatment of uncomplicated urinary tract infections. Place of nitrofurantoin drugs in modern therapy *Lechaschi Vrach Journal*. 2017;3:84–90 (in Russ.).
13. Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnich A.V. et al. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study “DARMIS-2018”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):134–146 (in Russ.). DOI: 10.36488/cmacc.2019.2.134-146.
14. Clinical guidelines. Bacterial cystitis in adults. 2019 (in Russ.).
15. Sihra N., Goodman A., Zakri R. et al. Nonantibiotic prevention and management of recurrent urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2018;15:750–776. DOI: 10.1038/s41585-018-0106-x.
16. Gupta K., Chou M.Y., Howell A. et al. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated *Escherichia coli* to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells. *J. Urol*. 2007;177(6):2357–2360.
17. Medus M.L., Gomez G.E., Zacchi L.F. et al. N-glycosylation triggers a dual selection pressure in eukaryotic secretory proteins. *Sci Rep*. 2017;7(1):8788. DOI: 10.1038/s41598-017-09173-6.
18. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Tetrushvili N.K. Systematic analysis of research on D-mannose and the prospects for its use in recurrent infections of the urinary tract in women of reproductive age. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(2):119–131 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.2.119-131.
19. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob. Agents*. 2001;17(4):259–268.
20. Nicolle L.E. Managing recurrent urinary tract infections in women. *Womens Health*. 2005;1(1):39–50.
21. Lokshin K.L., Gevorkyan A.R., Evdokimov M.E., Demidko Yu.L. Treatment of acute uncomplicated cystitis in a woman — what to expect from modern antimicrobial drugs? *Effective pharmacotherapy*. 2012;4:30–34 (in Russ.).
22. Perepanova T.S. The 2015 Federal Clinical Guidelines for Antimicrobial Therapy and Prevention of Infections of the Kidney, Urinary Tract, and Male Genitals. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(4):100–104 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2016884100-104.
23. Fu Z., Liska D., Talan D., Chung M. Cranberry Reduces the Risk of Urinary Tract Infection Recurrence in Otherwise Healthy Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr*. 2017;147(12):2282–2288. DOI: 10.3945/jn.117.254961.
24. Bohbot J. Results of a randomised, double-blind study on the prevention of recurrent cystitis with GynDelta. *The Gynaecologist's and Obstetrician's Journal*. 2007.
25. Wagenlehner F., Wullt B., Ballarini S. et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(1):107–117. DOI: 10.1080/14737167.2017.1359543.
26. Czaja C.A., Stamm W.E., Stapleton A.E. et al. Prospective cohort study of microbial and inflammatory events immediately preceding *Escherichia coli* recurrent urinary tract infection in women. *J Infect Dis*. 2009;200(4):528–536. DOI: 10.1086/600385.
27. Foxman B., Manning S.D., Tallman P. et al. Uropathogenic *Escherichia coli* are more likely than commensal *E. coli* to be shared between heterosexual sex partners. *Am J Epidemiol*. 2002;156(12):1133–1140. DOI: 10.1093/aje/kwf159.
28. Carda-Diéguez M., Cárdenas N., Aparicio M. et al. Variations in Vaginal, Penile, and Oral Microbiota After Sexual Intercourse: A Case Report. *Front. Med*. 2019;6:178. DOI: 10.3389/fmed.2019.00178.
29. Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M.M. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas*. 2016;91:42–50. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
30. Stapleton A. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. *Microbiol Spectrum*. 2016;4(6):UTI-0025–2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
31. Kranjčec B., Papeš D., Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: A randomized clinical trial. *World J Urol*. 2014;32(1):79–84. DOI: 10.1007/s00345-013-1091-6.
32. Iruetagoiena M., Hirigoyen D., Naves R., Burgos P.I. Immune response modulation by vitamin D: role in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2015;6:513. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00513.
33. Chen Y.H., Ko W.C., Hsueh P.R. The role of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections in areas with high rates of fluoroquinolone-resistant uropathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(8):1699–1704. DOI: 10.1007/s10096-011-1457-x.
34. Tratselas A., Iosifidis E., Ioannidou M. et al. Outcome of urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:707–710. DOI: 10.1097/INF.0b013e31820d7ec4.
35. Zaitsev A.V., Perepanova T.S., Gvozdev M. Yu., Arefieva O.A. Urinary tract infections: guidelines. M.; 2017 (in Russ.).

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-290-294

Приверженность врачей-педиатров иммунопрофилактике инфекционных болезней: современное состояние проблемы

А.А. Гирина¹, Ф.И. Петровский¹, А.Л. Заплатников²¹БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В 2019 г. впервые ВОЗ включила отказ от вакцинации в список десяти глобальных угроз для человечества, поскольку снижение охвата вакцинацией может спровоцировать вспышки многих предотвратимых инфекционных болезней.

Цель исследования: уточнение причин недостаточной приверженности врачей иммунопрофилактике инфекционных болезней и разработка мер по устранению данных причин.

Материал и методы: проведено открытое пилотное онлайн-анкетирование 175 врачей-педиатров, работающих в медицинских организациях Ханты-Мансийского автономного округа — Югры (ХМАО — Югры). Анкета содержала 14 вопросов, посвященных отношению респондентов к различным аспектам вакцинопрофилактики, а также уровню подготовки респондента по указанной тематике. При этом для оценки положений, предлагаемых респонденту для анализа, использовалась балльная шкала (минимальная оценка — 0 баллов, максимальная оценка — 5 баллов).

Результаты исследования: в эффективности и безопасности вакцинопрофилактики были убеждены 71–76% респондентов. Основными причинами недостаточной приверженности иммунопрофилактике инфекционных болезней у опрошенных врачей-педиатров являлись недостаточный уровень знаний из-за отсутствия в период всей профессиональной деятельности повышения квалификации по вопросам вакцинопрофилактики (25% врачей стационара, 20% врачей образовательных учреждений, 16% организаторов здравоохранения и 9% участковых врачей) и получение информации из неофициальных источников, представленных в глобальной сети Интернет (25% респондентов). В ходе исследования было установлено, что 13% опрошенных врачей не были знакомы с рекомендациями по вакцинации беременных женщин против гриппа, а 24% — не были информированы о возможностях, эффективности и безопасности вакцинации беременных женщин против коклюша. Намечены пути повышения уровня приверженности врачей-педиатров вакцинации, ключевым среди которых предусматривается обязательное периодическое повышение квалификации по иммунопрофилактике инфекционных болезней в системе непрерывного профессионального образования.

Заключение: практически у каждого пятого опрошенного врача-педиатра ХМАО — Югры имеет место недостаточный уровень приверженности иммунопрофилактике инфекционных болезней. Намечены пути повышения уровня приверженности врачей-педиатров вакцинации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцинация, педиатр, иммунопрофилактика, непрерывное профессиональное образование, охват вакцинацией, повышение квалификации, приверженность вакцинации.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гирина А.А., Петровский Ф.И., Заплатников А.Л. Приверженность врачей-педиатров иммунопрофилактике инфекционных болезней: современное состояние проблемы. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):290–294. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-290-294.

Pediatricians adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases: current state of the problem

A.A. Girina¹, F.I. Petrovski¹, A.L. Zaplatnikov²¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In 2019, the World Health Organization (WHO) for the first time included refusal of vaccination in the list of ten global threats to humanity, since a decrease in vaccination coverage can trigger outbreaks of many preventable infectious diseases.

Aim: to clarify the causes for insufficient doctors' adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases and to develop measures for eliminating these causes.

Patients and Methods: an open pilot online survey of 175 pediatricians working in medical institutions of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug—Yugra (KMAO—Yugra) was conducted. The questionnaire contained 14 questions about the respondents' attitude to various aspects of vaccinal prevention, as well as the level of respondent training on this topic. At the same time, a point scale was used to evaluate the provisions offered to the respondent for analysis (the minimum score is 0 points, the maximum score is 5 points).

Results: 71–76% of respondents were convinced of the vaccination efficacy and safety. The main reasons for the lack of adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases among the surveyed pediatricians were the insufficient level of knowledge due to the lack of continuous medical education on vaccinal prevention during the entire period of professional activity (25% of hospital-based physicians,

20% of doctors of educational institutions, 16% of health officials and 9% of general practitioners) and the use of information obtained from unofficial sources presented in the global Internet (25% of respondents). The study found that 13% of the physicians surveyed were not familiar with the recommendations for vaccination of pregnant women against influenza, and 24% were not informed about the possibilities, efficacy and safety of pregnant women vaccination against pertussis. Methods to increase the pediatricians' adherence level to vaccination are outlined, the key among which is mandatory periodic professional development in immunoprophylaxis of infectious diseases in the system of continuing professional education.

Conclusion: almost every fifth pediatrician of the KMAO-Yugra surveyed has an insufficient adherence level to immunoprophylaxis of infectious diseases. The article outlines the methods to increase the pediatricians' adherence level to vaccination.

KEYWORDS: vaccination, pediatrician, immunoprophylaxis, continuing professional education, vaccination coverage, continuing education, adherence to vaccination.

FOR CITATION: Girina A.A., Petrovski F.I., Zaplatnikov A.L. Pediatricians adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases: current state of the problem. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):290–294. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-290-294.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинация является наиболее эффективным способом специфической профилактики инфекционных заболеваний [1, 2]. Благодаря вакцинации ликвидирована натуральная оспа, во многих странах, в т. ч. в России, достигнуто значительное снижение смертности и заболеваемости дифтерией, корью, коклюшем и другими инфекциями. За счет вакцинации существенно ограничено распространение и обеспечена эффективная защита населения в очагах инфекционных болезней, в т. ч. особо опасных. При этом, анализируя последние отечественные достижения вакцинопрофилактики, следует отметить, что в 2002 г. Российская Федерация благодаря системно проводимым мероприятиям, включающим иммунизацию детей, получила сертификат ВОЗ о ликвидации полиомиелита и статус страны, свободной от полиомиелита [3]. Дополнительная иммунизация населения против вирусного гепатита В, кори, краснухи, гриппа и полиомиелита, проводимая в России с 2006 г., позволила к началу 2020 г. добиться снижения заболеваемости краснухой более чем в 3000 раз (со 100 в 2005 г. до 0,03 на 100 тыс. населения в 2019 г.), вирусным гепатитом В в 15 раз (с 8,6 в 2005 г. до 0,57 на 100 тыс. населения в 2019 г.). Российская Федерация считается территорией, свободной от эндемичной краснухи и сохраняет статус страны, свободной от полиомиелита [4, 5].

Однако, несмотря на представленные достижения вакцинопрофилактики, в Российской Федерации на сегодняшний день сохраняется прививочный скепсис [6–13]. Так, результаты исследования, проведенного Лондонской школой гигиены и тропической медицины в 67 странах мира, показали, что Россия по антипрививочным настроениям занимает 3-е место [9]. Особо следует подчеркнуть, что скепсис по отношению к прививкам отмечается не только среди определенной категории населения, но и у части медицинских работников [6, 12]. Хотя, по данным литературы, в России в целом приверженность врачей иммунопрофилактике инфекционных болезней составляет 80–95%, отмечается существенная неоднородность данного показателя среди специалистов разного профиля. Наиболее высокий уровень позитивного отношения к прививкам имеет место у педиатров (в ряде регионов до 99%), в то время как у терапевтов — 74%, а у хирургов в некоторых регионах страны не превышает 69% [8, 10–13].

По данным Н.И. Брико и соавт. [12], из 512 опрошенных врачей в Московском регионе 10% относятся к вакцинации отрицательно, а еще 10% — не имеют определенного мнения. При этом 30% из них отметили, что информацией по вопросам иммунопрофилактики в полном объеме не распо-

лагают, а 16% затруднились ответить на этот вопрос. Недостаточный уровень квалификации врачей по обсуждаемой теме способствует тому, что население, не получив аргументированных ответов специалиста на поставленные вопросы об эффективности, безопасности и необходимости прививок, формирует отрицательное отношение к вакцинации и показывает рост отказов от иммунизации [6, 7]. Так, проведенное нами в сезоне 2019–2020 гг. совместно с Институтом вирусологии им. Д.И. Ивановского исследование в рамках проекта Глобальной госпитальной сети надзора за гриппом (Global Influenza Hospital Surveillance Network) показало, что из-за отказа родителей от вакцинации имел место крайне низкий уровень охвата вакцинацией (6,9%) среди тех детей с лабораторно подтвержденным гриппом, которые по тяжести состояния нуждались в стационарном лечении [14]. Недостаток знаний у врачей по вопросам иммунопрофилактики создает также предпосылки к увеличению необоснованных медицинских отводов от вакцинации, что приводит в итоге к уменьшению охвата вакцинацией [8, 15, 16]. Поскольку снижение уровня охвата вакцинацией может спровоцировать вспышки многих предотвратимых инфекционных болезней, ВОЗ в 2019 г. впервые включила отказ от вакцинации в список десяти глобальных угроз для человечества [17]. Учитывая актуальность данной проблемы, мы провели исследование, основной целью которого были уточнение причин недостаточной приверженности врачей иммунопрофилактике инфекционных болезней и разработка мер по их устранению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование основано на результатах проведенного в феврале 2020 г. открытого пилотного онлайн-анкетирования 175 врачей-педиатров, работающих в медицинских организациях Ханты-Мансийского автономного округа — Югры (ХМАО — Югры). Разработанная анкета, кроме вопросов, касающихся сферы профессиональной деятельности и стажа работы по специальности, содержала 14 вопросов, посвященных отношению респондентов к различным аспектам вакцинопрофилактики, а также уровню подготовки респондентов по указанной тематике. При этом для оценки положений, предлагаемых респонденту для анализа, использовалась бальная шкала (минимальная оценка — 0 баллов, максимальная оценка — 5 баллов). Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке при помощи пакета программ Statistica 10 (StatSoft, США), а также онлайн-сервиса <http://vassarstats.net/>. Расчет объема выборки не проводился. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического

и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения частоты качественных признаков (в таблицах сопряженности 2×2) использовался критерий χ^2 с поправкой по Йетсу или двусторонний точный критерий Фишера. Для таблиц сопряженности 2×2 рассчитывалось отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ ОШ. Для сравнения количественных и полуквалификационных переменных в несвязанных выборках использовался U-критерий Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в анкетировании приняли участие 111 участковых врачей-педиатров (64,4% респондентов, средний стаж работы по специальности 12,4 года [диапазон 10,5–14,2]), 12 врачей педиатрических стационаров (6,9%, средний стаж 18,8 года [диапазон 10,5–27,0]), 15 врачей детских образовательных учреждений (8,6%, средний стаж 20,2 года [диапазон 13,3–27,1]) и 37 организаторов детского здравоохранения (33,3%, стаж 22,8 года [диапазон 19,5–26,0]). Анализ полученных данных показал, что большинство опрошенных врачей-педиатров не подвергают сомнению эффективность и безопасность иммунопрофилактики инфекционных болезней. Так, уверенными в эффективности вакцин были 76%, а в их безопасности — 71% респондентов. В то же время почти каждый пятый опрошенный врач-педиатр высказывал определенные опасения и недоверие к вакцинации. При этом среди основных причин, вызывающих у врачей-педиатров сомнение в высокой результативности и безопасности прививок, были особо отмечены получение недостоверной и непроверенной информации и полное отсутствие или недостаточная регулярность повышения квалификации по вопросам вакцинопрофилактики на курсах усовершенствования. Так, было установлено, что 25% врачей стационара, 20% врачей образовательных учреждений, 16% организаторов здравоохранения и 9% участковых педиатров за всю профессиональную деятельность ни разу не обучались на курсах повышения квалификации, посвященных вопросам иммунопрофилактики инфекционных болезней. Установлено, что именно среди врачей с недостаточной подготовкой по указанной тематике имелись самые большие трудности при обсуждении вакцинации с родителями своих маленьких пациентов.

Следует отметить, что наиболее ответственно к повышению квалификации по вопросам вакцинопрофилактики относятся участковые врачи-педиатры. Так, среди всех врачей, регулярно пополняющих свои знания по иммунопрофилактике на циклах повышения квалификации по учебным программам дополнительного профессионального образования (ДПО), наиболее высокий уровень был отмечен у участковых педиатров (89%). При этом 57% врачей-педиатров обучались по данному разделу менее года назад и 32% — в течение последних 5 лет. Отмечено, что наименьшая регулярность повышения квалификации по вакцинопрофилактике имела место среди организаторов здравоохранения. Доля врачей — организаторов здравоохранения, регулярно повышавших квалификацию по вакцинопрофилактике, была меньше, чем доля педиатров (70% против 89%; ОШ 3,19; 95% ДИ 1,28–7,94; $p = 0,02$).

Второй причиной недостаточной приверженности иммунопрофилактике стало получение недостоверной и непроверенной информации из неофициальных источников, представленных в глобальной сети Интернет. Это приводит

к тому, что 24% врачей высказывали сомнения в эффективности определенных рутинных вакцин, а 27% респондентов не были уверены в безопасности прививок у детей из групп риска. Еще большее сомнение в эффективности и безопасности вакцинации было отмечено в тех случаях, когда обсуждались вопросы, связанные с иммунизацией беременных женщин (рис. 1, 2).

Вакцинация беременных против гриппа включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации [18], однако 13% опрошенных врачей не были знакомы с рекомендациями по данному вопросу. Еще более удручающая ситуация была выявлена при анализе позиции врачей-педиатров в отношении вакцинации беременных женщин против коклюша (см. рис. 2). Несмотря на рекомендации ВОЗ иммунизировать беременных против коклюша [19], поддерживали данную рекомендацию только 22% респондентов. При этом 54% врачей-педиатров не рекомендовали прививку, а 24% — не были знакомы

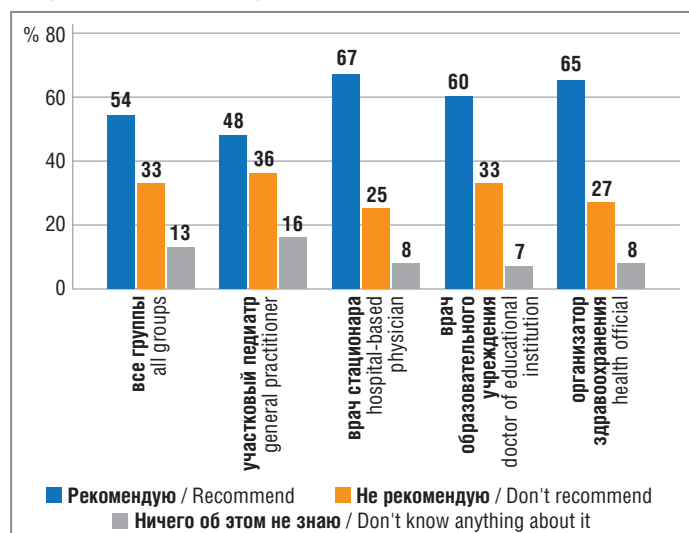


Рис. 1. Отношение врачей-педиатров (n=175) к вакцинации беременных женщин против гриппа

Fig. 1. Pediatricians (n=175) attitude to vaccination of pregnant women against influenza

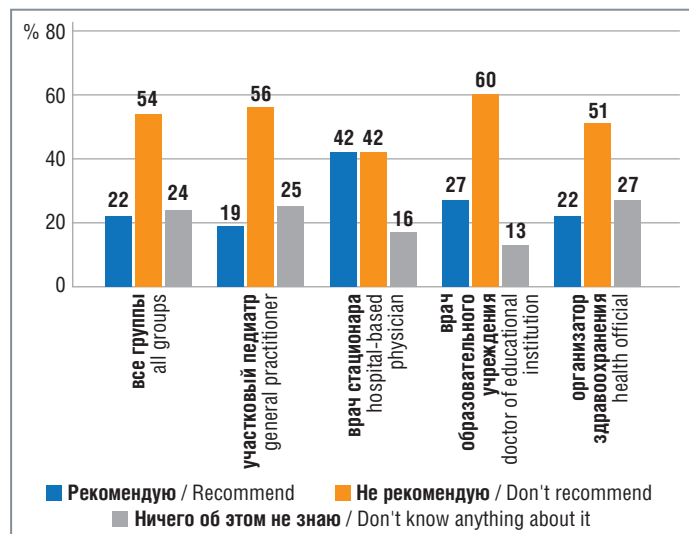


Рис. 2. Отношение врачей-педиатров (n=175) к вакцинации беременных женщин против коклюша

Fig. 2. Pediatricians (n=175) attitude to vaccination of pregnant women against pertussis

с современными официальными положениями об эффективности и безопасности вакцинации беременных женщин против коклюша.

Следует обратить внимание на тот факт, что при анализе результатов анкетирования врачей-педиатров были также уточнены и основные причины отказа родителей от вакцинации детей. При этом среди причин недостаточной приверженности вакцинации были отмечены следующие: общий негативный информационный фон по поводу прививок (85%), боязнь поствакцинальных осложнений (73%), недооценка опасности инфекционных заболеваний (66%), недоверие к вакцинам (42%) и недостаток у родителей достоверной информации (35%). Необходимо подчеркнуть, что полученные данные полностью согласуются с результатами аналогичных исследований, проведенных другими авторами [8, 10–13, 16]. Очевидно, что повышение приверженности родителей вакцинации возможно только при решении целого ряда проблемных вопросов, среди которых на первом месте — повышение уровня знаний по данной тематике у медицинских работников, которого можно добиться только за счет непрерывного профессионального образования. Так, А.Н. Мац и Е.В. Чепрасова [7], Н.И. Брико и соавт. [12] подчеркивают, что переломить негативное отношение населения к вакцинации невозможно без повышения доверия к врачу, которое определяется уровнем его профессиональной компетенции. В качестве мер, предлагаемых нами для повышения уровня приверженности вакцинации у врачей-педиатров ХМАО — Югры, предусмотрено обязательное обучение на циклах повышения квалификации по обсуждаемой тематике (в настоящее время дополнительные учебные программы повышения квалификации по вопросам иммунопрофилактики продолжительностью 36 ч уже подготовлены). Кроме этого, в рамках непрерывного профессионального образования предусмотрено обязательное участие врачей-педиатров в различных учебных мероприятиях (конференциях, семинарах, мастер-классах, интерактивных модулях и др.), на которых будут обсуждаться актуальные вопросы прививочного дела. С 2021 г. выполнение этих требований наряду с остальными должно быть обязательным при рассмотрении индивидуальных портфолио во время прохождения врачами-педиатрами периодической аккредитации специалиста. Кроме этого, немаловажным является и изменение информационного сопровождения иммунопрофилактики (максимальное использование всех средств массовой информации на федеральном, региональном и местном уровнях, модернизация методов санитарно-просветительной работы с активным участием в ней не только медицинских работников, но и хорошо подготовленных по этим вопросам родителей, которые могут помочь в распространении достоверной информации через различные средства коммуникации (в социальных сетях, родительских чатах и т. д.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что практически у каждого пятого опрошенного врача-педиатра ХМАО — Югры имеет место недостаточный уровень приверженности иммунопрофилактике инфекционных болезней. При этом 24% врачей высказывали сомнение в эффективности определенных вакцин, а 27% респондентов не были уверены в безопасности прививок у детей

из групп риска. Учитывая, что основными причинами негативного отношения к иммунизации являлись недостаточный уровень знаний из-за отсутствия в ходе профессиональной деятельности повышения квалификации по вопросам вакцинации и использование непроверенной информации, предложены конкретные мероприятия по их устранению. Так, для повышения уровня знаний по обсуждаемой проблематике предусмотрено включение в индивидуальные планы непрерывного профессионального образования врачей повышение квалификации на циклах по разработанным учебным программам ДПО, а также участие в учебных мероприятиях (конференциях, семинарах, мастер-классах, интерактивных модулях и др.), посвященных актуальным вопросам вакцинопрофилактики. Намеченные меры полностью соответствуют Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года, утвержденной Правительством Российской Федерации [5], и их реализация позволит существенно повысить приверженность вакцинации у врачей-педиатров.

Литература

1. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Vaccines / ed. S. Plotkin, 7th Edition. Elsevier: Philadelphia; 2018.
3. WHO, Regional Office for Europe. Certification of poliomyelitis eradication. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/pre-2009/certification-of-poliomyelitis-eradication> (дата обращения: 10.09.2020).
4. WHO, Regional Office for Europe. Measles and rubella country profile — Russian Federation (2019). (Электронный ресурс.) URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/measles-and-rubella-elimination-country-profiles/2019/measles-and-rubella-country-profile-russian-federation-2019> (дата обращения: 10.09.2020).
5. Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года. Распоряжение Правительства РФ от 18.09.2020 № 2390-р. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74591684/> (дата обращения: 11.09.2020).
6. Мац А.Н. Современные истоки антипрививочных измышлений и идеологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013;3(70):90–97.
7. Мац А.Н., Чепрасова Е.В. Антипрививочный скепсис как социально-психологический феномен. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014;5(78):111–117.
8. Куличенко Т.В., Дымшиц М.Н., Лазарева М.А. и др. Нарушение календаря вакцинопрофилактики детей: взгляд врачей и родителей на проблему. Педиатрическая фармакология. 2015;12(3):330–334. DOI: 10.15690/pf.v12i3.1361.
9. Larson H.J., de Figueiredo A., Xiahong Z. et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *EbioMedicine*. 2016;12:295–301. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
10. Лопушов Д.В., Трифонов В.А., Имамов А.А. и др. Отношение медицинских работников к вакцинации на современном этапе. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(5):812–817. DOI: 10.17816/KMJ2018-8120.
11. Маркова О.П., Рычкова О.А., Марченко А.Н., Ржанова Т.Г. Роль врача-педиатра в формировании приверженности родителей к вакцинации. *Медицинская наука и образование Урала*. 2018;1:157–159.
12. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П. и др. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):8–18. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
13. Дмитриев А.В., Федина Н.В., Ткаченко Т.Г. и др. Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования. *Детские инфекции*. 2019;18(4):32–37. DOI: 10.22627/2072-8107-19-4-32-37.
14. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Свинцицкая В.И. Вакцинация против сезонного гриппа и пандемия COVID-19: не упустить последнюю возможность. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(11):686–689. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-686-689.

15. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018: справочник. 13-е изд., доп. М.: Боргес; 2018.
16. Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Мыскина Н.А. и др. Причины нарушения графика вакцинации детей раннего возраста. Педиатр. 2019;10(3):31–36. DOI: 10.17816/PED10331-36.
17. Ten threats to global health in 2019. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (дата обращения 19.09.2020).
18. Национальный календарь профилактических прививок. (Электронный ресурс.) URL: https://base.garant.ru/77704015/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#block_1000 (дата обращения: 12.09.2020).
19. Pertussis immunization in pregnancy. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. Weekly epidemiological record. 2015;35(90):433–460.

References

1. Vaccines and vaccinations. National leadership. Short edition / ed. V.V. Zvereva, R.M. Khaitova. M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russ.).
2. Vaccines / ed. S. Plotkin, 7th Edition. Elsevier: Philadelphia; 2018.
3. WHO, Regional Office for Europe. Certification of poliomyelitis eradication. (Electronic resource.) URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/pre-2009/certification-of-poliomyelitis-eradication> (access date 10.09.2020).
4. WHO, Regional Office for Europe. Measles and rubella country profile — Russian Federation (2019). (Electronic resource.) URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/surveillance-and-data/measles-and-rubella-elimination-country-profiles/2019/measles-and-rubella-country-profile-russian-federation-2019> (access date: 10.09.2020).
5. On the approval of the Strategy for the development of immunoprophylaxis infecal diseases for the period up to 2035. Order of the PraGovernment of the Russian Federation of September 18, 2020 No. 2390-р. (Electronic resource.) (in Russ.). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74591684/> (access date: 11.09.2020).
6. Mats A.N. Modern origins of anti-vaccine inventions and ideology. Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika. 2013;3(70):90–97 (in Russ.).
7. Mats A.N., Cheprasova E.V. Anti-vaccination skepticism as a socio-psychological phenomenon. Epidemiologiya i vaksinosprofilaktika. 2014;5(78):111–117 (in Russ.).
8. Kulichenko T.V., Dymshits M.N., Lazareva M.A. et al. Violation of the vaccine prophylaxis calendar for children: the view of doctors and parents on the problem. Pediatricheskaya farmakologiya. 2015;12(3):330–334 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v12i3.1361.
9. Larson H.J., de Figueiredo A., Xiaohong Z. et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. Ebiomedicine. 2016;12:295–301. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
10. Lopushov D.V., Trifonov V.A., Imamov A.A. et al. The attitude of medical workers to vaccination at the present stage. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2018;99(5):812–817 (in Russ.). DOI: 10.17816 / KMJ2018-8120.
11. Markova O.P., Rychkova O.A., Marchenko A.N., Rzhanova T.G. The role of the pediatrician in the formation of parental adherence to vaccination. Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2018;1:157–159 (in Russ.).
12. Briko N.I., Mindlina A. Ya., Galina N.P. et al. Commitment of various population groups to immunization: how to change the situation? Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2019;4(4):8–18 (in Russ.). DOI: 10.23946 / 2500-0764-2019-4-4-8-18.
13. Dmitriev A.V., Fedina N.V., Tkachenko T.G. et al. Adherence to vaccination of various segments of the population: results of a survey. Detskiye infektsii. 2019;18(4):32–37 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37.
14. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I., Svintsitskaya V.I. Seasonal flu vaccination and the COVID-19 pandemic: don't miss the last opportunity. Breast cancer. Medical Review. 2020;4(11):686–689. RMZh. Meditsinskoye obozreniye (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-686-689.
15. Tatchenko V.K., Ozeretskovsky N.A. Immunoprophylaxis-2018: a handbook. 13th ed., Add. M.: Borge; 2018 (in Russ.).
16. Chernova T.M., Timchenko V.N., Myskina N.A. et al. Causes of violation of the vaccination schedule for young children. Pediatr. 2019;10(3):31–36 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED10331-36.

17. Ten threats to global health in 2019. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (access date: 19.09.2020).
18. National immunization schedule. (Electronic resource.) URL: https://base.garant.ru/77704015/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#block_1000 (access date: 12.09.2020).
19. Pertussis immunization in pregnancy. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. Weekly epidemiological record. 2015;35(90):433–460.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Петровский Федор Игоревич — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0003-1239-1021.

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврышова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

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 02.11.2020, поступила после рецензирования 17.11.2020, принята в печать 03.12.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Asiya A. Girina — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics, with the Faculty of Immunology and Allergology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy: 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Fedor I. Petrovsky — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, Pediatrics, with the Faculty of Immunology and Allergology, Khanty-Mansiysk State Medical Academy: 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1239-1021.

Andrey L. Zaplatnikov — *Dr. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Neonatology named after prof. V.V. Gavrysh, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Pro-vice-chancellor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education: 2/1, bld. 1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

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 interest.** **Received 02.11.2020, revised 17.11.2020, accepted 03.12.2020.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-295-301

Частота распространения устойчивых к карбапенемам штаммов грамотрицательных бактерий в многопрофильном детском стационаре

Л.Г. Боронина^{1,2}, Е.В. Саматова², С.М. Блинова¹, М.П. Кукушкина²,
С.А. Панова², С.С. Устюгова²

¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²ГАУЗ СО «ОДКБ», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение частоты обнаружения карбапенемазопродуцирующих штаммов грамотрицательных бактерий в биопробах госпитализированных детей.

Материал и методы: с января по декабрь 2019 г. из клинического материала, взятого у 900 пациентов, выделено 940 штаммов грамотрицательных бактерий. Определение антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом на анализаторах SENSITITRE и Phoenix M50, использовали среду CHROMagar™ KPC, для выявления продукции карбапенемазы применяли метод инактивации карбапенемов.

Результаты исследования: видовой состав карбапенем-устойчивых штаммов грамотрицательных бактерий включал: *Pseudomonas aeruginosa* (n=55), *Acinetobacter baumannii* (n=22), *Escherichia coli* (n=2), *Klebsiella pneumoniae* (n=40), *Klebsiella oxytoca* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=7), *Serratia marcescens* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=2), *Pseudomonas putida* (n=1). Было показано, что 12,1% всех изолятов порядка *Enterobacteriales* и 29,4% штаммов *K. pneumoniae* были устойчивы к эртапенему; к имипенему и меропенему были устойчивы 17,2% энтеробактерий и 20% штаммов *K. pneumoniae*; 50,9% штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы к меропенему и имипенему, к дорипенему — 45%. Штаммы *A. baumannii* оказались устойчивы к меропенему в 66,6% случаев, к имипенему — в 63,6%, дорипенему — в 83,3%. У 30,4% штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* продукция карбапенемазы не была выявлена, что свидетельствует о других механизмах резистентности к карбапенемам.

Заключение: фенотипические методы в большинстве случаев лишь позволяют заподозрить наличие тех или иных механизмов приобретенной резистентности. Однако, поскольку основным, наиболее частым механизмом является выработка гидролитических ферментов, выявление механизмов резистентности к карбапенемам должно быть направлено именно на это. В настоящее время помимо фенотипических методов оптимальным является использование молекулярных методов, в частности полимеразной цепной реакции в реальном времени, для осуществления эффективного надзора за распространением продуцентов карбапенемазы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Enterobacteriales*, неферментирующие грамотрицательные бактерии, карбапенемазы, дети, инфекция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. и др. Частота распространения устойчивых к карбапенемам штаммов грамотрицательных бактерий в многопрофильном детском стационаре. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):295–301. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-295-301.

Incidence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the multidisciplinary pediatric hospital

L.G. Boronina^{1,2}, E.V. Samatova², S.M. Blinova¹, M.P. Kukushkina², S.A. Panova², S.S. Ustyugova²

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

²Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to define the incidence of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the bioassay of hospitalized children.

Patients and Methods: From January to December 2019, 940 strains of gram-negative bacteria were isolated from clinical material of 900 patients. Antibiotic susceptibility testing was conducted using the disk diffusion method; SENSITITRE and Phoenix M50 analyzers used «CHROMagar™ KPC» medium. Also, Carbapenem Inactivation Method was used to detect the carbapenemase activity.

Results: the species composition of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* included: *Pseudomonas aeruginosa* (n=55), *Acinetobacter baumannii* (n=22), *Escherichia coli* (n=2), *Klebsiella pneumoniae* (n=40), *Klebsiella oxytoca* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=7), *Serratia marcescens* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=2), *Pseudomonas putida* (n=1). 12.1% of all *Enterobacteriales* isolates and 29.4% *Klebsiella pneumoniae* strains were resistant to ertapenem; 17.2% of *Enterobacteriaceae* and 20% of *K. pneumoniae* strains were resistant to imipenem and meropenem. 50.9% of *Pseudomonas aeruginosa* strains were resistant to meropenem and imipenem, and 45% — to doripenem. *Acinetobacter baumannii* strains resistant to meropenem — 66.6%, imipenem — 63.6%, doripenem — 83.3%. In 30.4% of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* strains, carbapenemase activity was not detected, which indicated other mechanisms of resistance to carbapenem.

Conclusion: in most cases, phenotypic methods only allow to suspect the presence of certain mechanisms of acquired resistance. However, since the main, most common mechanism is the production of hydrolytic enzymes, the identification of mechanisms of resistance to carbapenems should be precisely directed at this. At present, in addition to phenotypic methods, it is optimal to use molecular methods, in particular, real-time PCR, to effectively monitor the distribution of carbapenemase producers.

KEYWORDS: Enterobacterales, non-fermenting gram-negative bacteria, carbapenemases, children, infection.

FOR CITATION: Boronina L.G., Samatova E.V., Blinova S.M. et al. Incidence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the multidisciplinary pediatric hospital. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):295–301. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-295-301.

ВВЕДЕНИЕ

Резистентность бактерий к антибиотикам является проблемой во всем мире. Одним из важнейших ее аспектов считается появление и распространение устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам, которые ранее считались одними из надежных антимикробных препаратов (АМП) в большинстве клинических случаев, особенно при серьезных нозокомиальных инфекциях [1, 2]. Среди грамотрицательных бактерий наиболее частыми возбудителями внутрибольничных инфекций, в т. ч. сепсиса, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей, являются представители порядка *Enterobacterales*, среди которых лидируют, несомненно, *Klebsiella pneumoniae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии — *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* [3].

Снижение чувствительности энтеробактерий к карбапенемам может быть связано с гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз Amp C или β -лактамаз расширенного спектра в сочетании с нарушением проницаемости клеточной стенки, потерей пориновых каналов, а также с ферментативной инактивацией антибиотика за счет продукции карбапенемаз [2]. В свою очередь, устойчивость *P. aeruginosa* к карбапенемам может быть также связана с нарушением транспорта препарата внутрь клетки в результате мутаций, ведущих к потере импепен-специфического мембранного порина OprD [1]. Однако считается, что преимущественно резистентность к карбапенемам обусловлена продукцией карбапенемаз. Причины нечувствительности к данной группе антибиотиков у *A. baumannii* разнообразны и включают в себя также изменение проницаемости наружной клеточной мембраны, эффлюкс, продукцию приобретенных карбапенемаз (металло- β -лактамазу и ОХА-карбапенемаз), гиперпродукцию видоспецифических β -лактамаз (ОХА-51 и родственных ферментов) [4].

В феврале 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые представила перечень резистентных микроорганизмов, представляющих огромную опасность для общественного здоровья, где среди грамотрицательных бактерий лидируют карбапенемазорезистентные штаммы *A. baumannii* и *P. aeruginosa*, а также представители порядка *Enterobacterales*, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы [5]. Важным является тот факт, что гены, ответственные за продукцию карбапенемаз, часто входят в состав интегронов, легко встраивающихся в плазмиды и транспозоны. Обмен мобильными генетическими элементами внутри популяции одного вида, а также между различными видами бактерий приводит к быстрому распространению устойчивых штаммов [1, 3].

Условием повышения качества оказания медицинской помощи и предотвращения возникновения и распространения инфекционных заболеваний, в частности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи,

является раннее выявление грамотрицательных бактерий, продуцирующих карбапенемазы, путем постоянного мониторинга антибиотикорезистентности возбудителей инфекции.

Целью нашего исследования явилось определение частоты обнаружения карбапенемазопродуцирующих штаммов грамотрицательных бактерий (*A. baumannii* и *P. aeruginosa*, порядка *Enterobacterales*) в биопробах госпитализированных детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с января по декабрь 2019 г. было исследовано 6100 проб различного клинического материала (кроме образцов кала) 2483 пациентов ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации, отделение анестезиологии и реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей № 2, онкогематологический центр, отделение патологии недоношенных, отделение торакальной хирургии и хирургическое отделение для новорожденных больных, нефрологическое и неврологическое отделения.

Отбор клинического материала и бактериологическое исследование проводили согласно общепринятым методам [6].

Для посева крови, забранной из интактной вены и (или) катетера, использовались: системы для гемокультур Signal (Oxoid, Великобритания), флаконы для автоматического анализатора гемокультур ВАСТЕС™FX (Becton Dickinson, США), бульон с сердечно-мозговым экстрактом с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом (Conda, Испания). При культуральном исследовании спинномозговой жидкости использовали модифицированный посев согласно нормативной документации [7]: чашки с шоколадным и кровяно-сывороточным агаром (оригинальные рецепты) [8, 9] инкубировали при 35 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 48 ч; 0,1% полужидкий сывороточный агар при 37 °С в течение 5 сут с ежедневным наблюдением. Посев катетеров осуществлялся полуквантитативным методом по D. Makі на кровяно-сывороточный агар (инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 72 ч) и погружением катетера в сахарный бульон для изучения его внутреннего канала (инкубация при 37 °С в течение 3 сут с ежедневным наблюдением). Пунктаты и экссудаты засеивали на кровяно-сывороточный агар (инкубация при 37 °С в атмосфере O₂ в течение 48 ч), кровяно-сывороточный агар (свежеприготовленный, инкубация при 37 °С в анаэробных условиях в течение 7 сут), прорегенерированную тиогликолевую среду и двухфазную среду, включающую твердый питательный агар и бульон (инкубация при 37 °С в атмосфере O₂ в течение 5 сут) с ежедневным наблюдением. На питательные среды Эндо, желточно-солевой, кровяно-сывороточный, шоколадный агары (помещаются в атмосферу 5% CO₂) и агар Сабуро

осуществлялся посев мокроты и бронхоальвеолярного лаважа количественным методом, а содержимого трахеи — полуколичественным [10]. Пробы с отделяемым ран, конъюнктивы дополнительно заседали на прорегенерированную тиогликолевую среду. Посев мочи осуществлялся по методу Айзенберга на 5% кровяной агар [11]. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили классическим бактериологическим методом, а также на полуавтоматическом анализаторе АТВ Expression (bioMerieux, Франция) и автоматическом анализаторе Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Определение антибиотикочувствительности проводили как диско-диффузионным методом, так и на полуавтоматическом SENSITITRE (TREC Diagnostic Systems, США/Великобритания) и автоматическом Phoenix M50 (Becton Dickinson, США) анализаторах с определением минимальных подавляющих концентраций. Выполнение и оценка антибиотикочувствительности диско-диффузионным методом проводились в соответствии с действующей нормативной документацией [12]. Для выявления продукции карбапенемаз без их дифференциации у *P. aeruginosa* и представителей порядка *Enterobacterales* применялся фенотипический метод инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM) [13]. Для обнаружения грамотрицательных бактерий, резистентных к карбапенемам, независимо от механизма резистентности при первичном посеве клинического материала онкологических больных использовали среду CHROMagar™ KPC (DRG, Франция).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно информации, представленной экспертами ВОЗ, к группе первоочередной важности среди резистентных грамотрицательных бактерий отнесены *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и представители порядка *Enterobacterales*, поэтому в исследование включены штаммы указанных видов и порядка.

Источниками выделения этих изолятов были кровь (n=8), спинномозговая жидкость (n=2), содержимое трахеи (n=67), моча (n=36), отделяемое ран (n=10) и конъюнктивы (n=2), мокрота (n=4), выпот из плевральной полости (n=1), отделяемое из ротоглотки (n=1), аутопсийный материал — ткань легких (n=1).

С января по декабрь 2019 г. из клинического материала 900 пациентов было выделено 940 штаммов грамотрицательных бактерий (табл. 1). Небольшая доля протестированных на чувствительность к дорипенему изолятов обусловлена тем, что этот АМП входит только в часть коммерческих панелей, использованных в работе. Суммарная доля карбапенемонечувствительных штаммов грамотрицательных бактерий (резистентные и умеренно резистентные к меропенему и (или) имипенему у *P. aeruginosa*, *A. baumannii* или эртапенему у энтеробактерий) составила 14% (n=132). Устойчивость представителей порядка *Enterobacterales* к эртапенему составила 12,1%, что ниже, чем в целом по России (23,6%) [14, 15]. Наиболее высокая частота нечувствительности к данному АМП была отмечена среди изолятов *K. pneumoniae* — 29,4%, что все равно ниже, чем показатели в целом по России (41,6%) [15]. Среди всех изолятов энтеробактерий устойчивость к имипенему и меропенему проявляли 17,2% и 20% соответственно, среди

изолятов *K. pneumoniae* — 35,5% и 44,7% соответственно. Полученная в нашем исследовании частота распространения устойчивых к имипенему и меропенему штаммов *K. pneumoniae* выше общероссийских показателей. В целом по России резистентность для всех энтеробактерий к имипенему составляла 6,9%, к меропенему — 6,5%, для изолятов *K. pneumoniae* — 11,9% и 12,2% соответственно [15]. Это можно объяснить тем, что при определении чувствительности к карбапенемам у представителей порядка *Enterobacterales* диско-диффузионным методом в первую очередь тестировался эртапенем; некоторые изоляты, обладающие β-лактамазами расширенного спектра и AmpC, могут проявлять устойчивость к нему и в отсутствие карбапенемаз [16]. При выявлении умеренной резистентности или резистентности у энтеробактерий к эртапенему определялась чувствительность к меропенему и имипенему, а также проводился СИМ-тест. Доли штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к меропенему и имипенему, были по 50,9% соответственно, к дорипенему — 45%, что в целом ниже, чем по России (согласно данным исследования «МАРАФОН» 2015–2016 гг., доля резистентных изолятов к имипенему составляла 67,5%, к меропенему — 55,5%) [17]. Доля штаммов *A. baumannii*, устойчивых к меропенему, составляла 66,6%, к имипенему — 63,6%, к дорипенему — 83,3%, что было ниже, чем по России в целом (по данным исследования «МАРАФОН» 2015–2016 гг., доля резистентных изолятов к имипенему равнялась 77,5%, к меропенему — 77,2%) [18], но выше, чем по отдельным городам. Так, в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга доля меропенем-устойчивых штаммов *A. baumannii* составила 41,4%, а имипенем-устойчивых — приблизилась к 50% [19].

Видовой состав карбапенем-устойчивых штаммов грамотрицательных бактерий включал: *P. aeruginosa* (n=55), *A. baumannii* (n=22), *Escherichia coli* (n=2), *K. pneumoniae* (n=40), *Klebsiella oxytoca* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=7), *Serratia marcescens* (n=2), *Proteus mirabilis* (n=2), *Pseudomonas putida* (n=1).

Устойчивые (резистентные и умеренно резистентные) к карбапенемам изоляты выделялись у пациентов преимущественно со следующими диагнозами: оперированный врожденный порок сердца, врожденные пороки развития, острый лейкоз, саркома, поражение центральной нервной системы, бронхолегочная дисплазия, пневмония, хронический обструктивный бронхит, хроническая почечная недостаточность, инфекция мочевыводящих путей. Таким образом, можно сделать заключение, что такие штаммы наиболее часто выделяются у пациентов: 1) длительно и неоднократно находящихся на лечении в стационаре, и, как правило, не в одном; 2) подвергшихся полостным операциям; 3) получающих массивную антибактериальную терапию; 4) паллиативных пациентов.

Все штаммы *P. aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам, были резистентны или умеренно резистентны к меропенему и имипенему. Один изолят *A. baumannii* был умеренно резистентный к меропенему, но чувствительный к имипенему. Мы установили, что 67,5% штаммов *K. pneumoniae* были одновременно устойчивы ко всем карбапенемам: эртапенему, меропенему и имипенему, что, вероятно, вызовет необходимость тестирования *K. pneumoniae* на чувствительность ко всем трем АМП одновременно. У пяти пациентов одновременно были обнаружены несколько

Таблица 1. Чувствительность штаммов грамотрицательных бактерий к карбапенемам

Table 1. Sensitivity of gram-negative bacteria strains to carbapenems

№ п/п	Название / вид микроорганизма Microorganism name / spp.	Всего выделенных штаммов Total isolated strains	Всего пациентов Total patients	Количество штаммов, протестированных на чувствительность к карбапенемам Number of strains tested for sensitivity to carbapenems	S*	I**	R***	
1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	202	183	меропенем / meropenem	108	53	15	40
				имипенем / imipenem	108	53	9	46
				дорипенем / doripenem	20	11	0	9
2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	62	62	меропенем / meropenem	33	11	1	21
				имипенем / imipenem	33	12	0	21
				дорипенем / doripenem	6	1	0	5
3	<i>Escherichia coli</i>	236	227	эртапенем / ertapenem	166	164	1	1
				меропенем / meropenem	34	34	0	0
				имипенем / imipenem	34	34	0	0
4	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	225	216	эртапенем / ertapenem	136	96	5	35
				меропенем / meropenem	76	42	5	29
				имипенем / imipenem	76	49	1	26
5	<i>Klebsiella oxytoca</i>	41	40	эртапенем / ertapenem	28	27	0	1
				меропенем / meropenem	12	11	0	1
				имипенем / imipenem	12	11	0	1
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	69	67	эртапенем / ertapenem	55	48	4	3
				меропенем / meropenem	28	27	0	1
				имипенем / imipenem	28	28	0	0
7	<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	5	эртапенем / ertapenem	3	3	0	0
				меропенем / meropenem	2	2	0	0
				имипенем / imipenem	2	2	0	0
8	<i>Serratia marcescens</i>	55	55	эртапенем / ertapenem	25	23	1	1
				меропенем / meropenem	19	19	0	0
				имипенем / imipenem	19	18	1	0
9	<i>Proteus mirabilis</i>	23	23	эртапенем / ertapenem	18	15	1	1
				меропенем / meropenem	5	5	0	0
				имипенем / imipenem	5	3	2	0
10	<i>Proteus vulgaris</i>	4	4	эртапенем / ertapenem	3	3	0	0
				меропенем / meropenem	1	1	0	0
				имипенем / imipenem	1	1	0	0
11	<i>Morganella morganii</i>	5	5	эртапенем / ertapenem	3	3	0	0
				меропенем / meropenem	1	1	0	0
				имипенем / imipenem	1	1	0	0
12	<i>Citrobacter freundii</i>	5	5	эртапенем / ertapenem	3	3	0	0
				меропенем / meropenem	1	1	0	0
				имипенем / imipenem	1	1	0	0
13	<i>Citrobacter koseri (diversus)</i>	5	5	эртапенем / ertapenem	3	3	0	0
				меропенем / meropenem	1	1	0	0
				имипенем / imipenem	1	1	0	0
14	<i>Citrobacter amalonaticus</i>	1	1	эртапенем / ertapenem	1	1	0	0
15	<i>Pseudomonas putida</i>	2	2	меропенем / meropenem	2	1	0	1
				имипенем / imipenem	2	1	0	1

Примечание. * S — чувствительные; ** I — умеренно резистентные; *** R — резистентные.

Note: * S — sensitive; ** I — moderate resistance; *** R — resistant.

видов грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам: *P. aeruginosa* + *A. baumannii* (n=2), *K. pneumoniae* + *P. aeruginosa* (n=3). Все эти пациенты находились в отделении анестезиологии и реанимации с диагнозами: хронический обструктивный бронхит, бронхолегочная дисплазия, острое поражение центральной нервной системы, острая гнойно-деструктивная пневмония.

Часто карбапенемазопродуцирующие штаммы грамотрицательных бактерий имеют фенотип множественной резистентности к антимикробным препаратам (multiple drug resistance, MDR), т. е. нечувствительны как минимум к трем АМП, относящимся к различным классам [3]. В нашем исследовании такие штаммы были среди *P. aeruginosa* (n=32), *A. baumannii* (n=15) и *K. pneumoniae* (n=29). Главным образом такие изоляты обнаружены у детей отделений анестезиологии и реанимации, онкогематологических больных и пациентов, находящихся на гемодиализе при хронической почечной недостаточности.

Для определения экстремальной лекарственной резистентности (extensively drug resistance, XDR) или панрезистентности (pandrug resistance, PDR), согласно экспертной группе Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), у бактерий порядка *Enterobacterales* предложено использовать 17 групп АМП, содержащих 28 АМП, у *P. aeruginosa* — 8 групп (17 АМП) и у *A. baumannii* — 9 групп (22 АМП) [3]. В лаборатории такое количество антибиотиков рутинно не тестируется, поэтому достоверно выявить количество штаммов с XDR- и PDR-фенотипом резистентности в нашем исследовании не удалось.

При определении продукции карбапенемаз наиболее распространенными из фенотипических методов являются ограничения: так, СИМ-тест рассчитан на определение карбапенемаз у представителей порядка *Enterobacterales* и *P. aeruginosa* [2].

Не один фенотипический метод не обладает 100% чувствительностью. По литературным данным, СИМ-тест обладает чувствительностью 82% [2, 20]. Существует метод, когда для приготовления суспензии тестируемого изолята стерильную дистиллированную воду или 0,9% физиологический раствор заменяют на триптиказо-соевый бульон, что повышает чувствительность до 93%, но в рутинной практике этот дорогостоящий метод не используется [2]. В настоящее время «золотым стандартом» обнаружения продуцентов карбапенемаз являются молекулярные методы [2].

Для быстрого выявления продукции карбапенемаз может применяться хромогенная среда CHROMagar KPC, чувствительность которой, по данным зарубежных исследователей, варьирует в широких пределах — от 43% до 100%. По результатам исследования НИИ антимикробной химиотерапии СГМУ чувствительность данной среды для выявления карбапенемаз класса D (OXA-48) составляет 87,7% [20]. Бесспорным преимуществом является то, что результат можно получить уже на следующий день с момента посева клинического материала.

У одного из штаммов *P. aeruginosa* СИМ-тест был положительный, другим фенотипическим методом (анализатором Phoenix M50) не выявлен факт наличия карбапенемаз, а при исследовании на хромогенной среде CHROMagar KPC культура *P. aeruginosa* дала рост, что

свидетельствует в пользу продукции карбапенемазы у данного штамма.

Из всех штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, протестированных фенотипическим методом, у 30,4% (*P. aeruginosa* [n=11] и *A. baumannii* [n=3]) продукция карбапенемазы не была выявлена, что скорее свидетельствует о других механизмах резистентности к карбапенемам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устойчивость представителей порядка *Enterobacterales* к эртапенему наблюдалась у 12,1% выделенных штаммов. Наиболее высокая частота нечувствительности к данному АМП была отмечена среди изолятов *K. pneumoniae* — в 29,4% случаев. Среди всех изолятов энтеробактерий устойчивость к имипенему и меропенему проявляли 17,2% и 20% штаммов соответственно. Мы установили, что 50,9% штаммов *P. aeruginosa* были устойчивы к меропенему и имипенему и 45% — к дорипенему. Штаммы *A. baumannii* были устойчивы к меропенему — в 66,6% случаев, к имипенему — в 63,6%, к дорипенему — в 83,3%. Из всех штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, протестированных фенотипическим методом, у 30,4% (*P. aeruginosa* [n=11] и *A. baumannii* [n=3]) продукция карбапенемазы не была выявлена, что скорее свидетельствует о других механизмах резистентности к карбапенемам. Фенотипические методы в большинстве случаев лишь позволяют заподозрить наличие тех или иных механизмов приобретенной резистентности. Однако, поскольку основным и наиболее частым механизмом является выработка гидролитических ферментов, выявление механизмов резистентности к карбапенемам должно быть направлено именно на это. В настоящее время помимо фенотипических методов оптимальным является использование молекулярных методов, в частности ПЦР в реальном времени, для осуществления эффективного надзора за распространением продуцентов карбапенемаз. Таким образом, успешная работа системы инфекционного контроля, включающая совместную работу бактериолога, клинического фармаколога и эпидемиолога, позволяет контролировать распространение резистентных штаммов, назначать этиотропную антибиотикотерапию и предотвращать нозокомиальное инфицирование.

Литература

1. Савинова Т.А., Лазарева А.В., Шамина О.В. и др. Генотипы и носительство металло-бета-лактамаз среди карбапенемазорезистентных *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у детей г. Москвы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(4):370–374.
2. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):125–133.
3. Полищук А.Г., Якубович Е.И., Полухина О.В. и др. Карбапенемазопродуцирующие грамотрицательные бактерии в специализированном стационаре ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Санкт-Петербурга». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(3):235–242.
4. Хрульнова С.А., Коробова А.Г., Федорова А.В. и др. Детекция генов, приобретенных карбапенемаз у изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из гемокультуры больных опухолями системы крови. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(1):56–60.

5. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(1):24–34.
6. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания 4.2.2039–05. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2005.
7. Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2017.
8. Патент 2 354 706 С2 Российская Федерация, МПК C12Q 1/20 C12Q 1/04 C12R 1/21. Питательная среда для выявления *H. influenzae* и способ ее получения / Л.Г. Боронина; заявитель и патентообладатель Боронина Любовь Григорьевна. № 2006136958/13; заявлен 18.10.2006; опубликован 05.10.05.2009 — 1 электрон. оп. диск (CD-ROM).
9. Патент 2 481 394 С2 Российская Федерация, МПК C12N 1/20C12Q 1/04C12R 1/01. Питательная среда для выделения, культивирования и определения гемолитических свойств бактерий из клинического материала / Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова. заявитель и патентообладатель — ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России». № 2011128466/10; заявлен 08.07.11; опубликован 10.05.13, № 13 — 1 электрон. оп. диск (CD-ROM).
10. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.85. М.; 1985.
11. Essential procedures for clinical microbiology / editor in chief H.D. Isenberg. Washington, D.C.: ASM PRESS; 1998.
12. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Версия 2018–03.
13. Zwaluw A., Haan G.N., Pluister K. et al. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost alternative for Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram Negative Rjds. PLoSOne. 2015;10(3): e0123690.
14. Шайдуллина Э.Р., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных карбапенемазопродуцирующих штаммов Enterobacterales в России: результаты эпидемиологического исследования 2014–2016 гг. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(4):362–369.
15. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):147–159.
16. Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Версия 2.0.; 2017.
17. Эйдельштейн М.В., Шек Е.А., Сухорукова М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):160–170.
18. Шек Е.А., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. и др. Антибиотикорезистентность, продукция карбапенемаз и генотипы нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):171–180.
19. Светличная Ю.С. Распространение карбапенемустойчивых штаммов *A. baumannii* в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. Медицинский альманах. 2015;(5):102–105.
20. Гаязова Д. Выявление микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы. (Электронный ресурс). URL: <https://fedlab.ru/upload/medialibrary/000/prezentatsii-/prezentatsii-samara/%D0%93%D0%B0%D1%8F%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0.pdf> (дата обращения: 21.02.2020).

References

1. Savinova T.A., Lazareva A.V., Shamina O.V. et al. Genotypes and carriage of metallo-beta-lactamases among carbapenemase-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated in children of Moscow. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2018;20(4):370–374 (in Russ.).
2. Popov D.A. Comparative characteristics of modern methods for determining the production of carbapenemases. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019;21(2):125–133 (in Russ.).
3. Polishchuk A.G., Yakubovich E.I., Polukhina O.V. et al. Carbapenemase-producing gram-negative bacteria in a specialized hospital of St. Petersburg Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017;19(3):235–242 (in Russ.).
4. Khrulnova S.A., Korobova A.G., Fedorova A.V. et al. Detection of genes acquired by carbapenemases in isolates of *Acinetobacter baumannii* isolated from the blood culture of patients with tumors of the blood system. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019;21(1):56–60 (in Russ.).
5. Kozlov R.S., Stetsyuk O.U., Andreeva I.V. Ceftazidime-avibactam: new "rules of the game" against multiresistant gram-negative bacteria. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2018;20(1):24–34 (in Russ.).
6. The technique of collecting and transporting biomaterials in microbiological laboratories. Guidelines 4.2.2039–05. М.: Federal Center for Sanitary Inspection of the Ministry of Health of Russia; 2005 (in Russ.).
7. Laboratory diagnosis of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis. Methodical instructions. М.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor; 2017 (in Russ.).
8. Pat. 2 354 706 C2 Russian Federation, IPC C12Q 1/20 C12Q 1/04 C12R 1/21. Nutrient medium for the detection of *H. influenzae* and its preparation / L.G. Boronina; Applicant and patent holder Lyubov G. Boronina. No. 2006136958/13; declared 10/18/2006; publ. 10/05/05/2009 — 1 electron.opt. disk (CD-ROM) (in Russ.).
9. Pat. 2 481 394 C2 Russian Federation, IPC C12N 1/20C12Q 1/04C12R 1/01. Nutrient medium for isolation, cultivation and determination of hemolytic properties of bacteria from clinical material / L.G. Boronina, E.V. Samatova. applicant and patent holder GBOU VPO "Ural State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development of Russia". No. 2011128466/10; declared 07/08/11; publ. 05/10/13, No. 13 — 1 electron. opt. disk (CD-ROM) (in Russ.).
10. On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of hospitals. Order of the Ministry of Health of the USSR No. 535 of 04.22.85. М.; 1985 (in Russ.).
11. Essential procedures for clinical microbiology / editor in chief H.D. Isenberg. Washington, D.C.: ASM PRESS; 1998.
12. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical recommendations. Version 2018–03 (in Russ.).
13. Zwaluw A., Haan G.N., Pluister K. et al. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost alternative for Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram Negative Rjds. PLoSOne. 2015;10(3): e0123690.
14. Shaidullina E.R., Eidelstein M.V., Skleenova E. Yu. et al. Antibiotic resistance of nosocomial carbapenemase-producing Enterobacterales strains in Russia: results of an epidemiological study 2014–2016. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2018;20(4):362–369 (in Russ.).
15. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Ivanchik N.V. et al. Antibiotic resistance of nosocomial Enterobacterales strains in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study "MARAFON 2015–2016". Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019;21(2):147–159 (in Russ.).
16. EUCAST Guidelines for the identification of resistance and resistance mechanisms of particular clinical and / or epidemiological significance. Version 2.0; 2017 (in Russ.).
17. Eidelstein M.V., Shek E.A., Sukhorukova M.V. et al. Antibiotic resistance, production of carbapenemases and genotypes of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study "MARAFON 2015–2016". Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2019;21(2):160–170 (in Russ.).

18. Shek E.A., Sukhorukova M.V., Edelstein M.V. et al. Antibiotic resistance, production of carbapenemases and genotypes of nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. in Russian hospitals: the results of the multicenter epidemiological study "MARAFON 2015–2016". *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2019;21(2):171–180 (in Russ.).
19. Svetlichnaya Yu. S. Distribution of carbapenemic resistant strains of *A. baumannii* in multidisciplinary hospitals in St. Petersburg. *Medical almanac*. 2015;(5):102–105 (in Russ.).
20. Gayazova D. Identification of microorganisms producing carbapenemase. (Electronic resource). URL: <https://fedlab.ru/upload/medialibrary/000/prezentatsii-/prezentatsii-samara/%D0%93%D0%B0%D1%8F%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0.pdf>. (Access date: 02.21.2020) (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боронина Любовь Григорьевна — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0003-0152-962X.

Саматова Елена Валерьевна — к.м.н., врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0003-3154-6201.

Блинова Светлана Михайловна — ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0000-0003-4783-825X.

Кукушкина Марина Павловна — заведующая лабораторией клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0003-1980-9099.

Панова Светлана Анатольевна — врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0003-4347-0929.

Устюгова Светлана Сергеевна — врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»;

620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0002-0053-4884.

Контактная информация: Саматова Елена Валерьевна, e-mail: lavrinenko@eka-net.ru. **Конфликт интересов отсутствует. Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Статья поступила 28.05.2020, поступила после рецензирования 25.08.2020, принята в печать 10.09.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Lubov' G. Boronina — Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pathology Laboratory and Bacteriology, Ural State Medical University: 3, Repina str., 620028, Russian Federation; Regional Children's Clinical Hospital: 32, S. Deryabinoy str., Ekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0152-962X.

Elena V. Samatova — Cand. of Sci. (Med.), bacteriologist of the Clinical Microbiology Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital: 32, S. Deryabinoy str., Ekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3154-6201.

Svetlana M. Blinova — Assistant Professor of the Department of Clinical Pathology Laboratory and Bacteriology, Ural State Medical University: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4783-825X.

Marina P. Kukushkina — Head of the Clinical Microbiology Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital: 32, S. Deryabinoy str., Ekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1980-9099.

Svetlana A. Panova — bacteriologist of the Clinical Microbiology Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital: 32, S. Deryabinoy str., Ekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4347-0929.

Svetlana S. Ustyugova — bacteriologist of the Clinical Microbiology Laboratory, Regional Children's Clinical Hospital: 32, S. Deryabinoy str., Ekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0053-4884.

Contact information: Elena V. Samatova, e-mail: lavrinenko@eka-net.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interest. **Received 28.05.2020, revised 25.08.2020, accepted 10.09.2020.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-302-308

Тревожные расстройства у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью

Е.А. Корабельникова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение представленности и характера проявления тревоги у детей дошкольного возраста с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Материал и методы: в исследовании приняли участие дети дошкольного возраста (4–6 лет) и их родители. Основную группу составили дети с СДВГ ($n=30$) и их родители, контрольную группу — здоровые дети ($n=15$) и их родители. Исследование проводилось в детских садах г. Москвы. Применялись клинико-anamnestический, экспериментально-психологический (тест тревожности Р. Тэмпла, М. Дорки, В. Амена в адаптации В.М. Астапова, тест «Страхи в домиках» в модификации М.А. Панфиловой, опросник на определение уровня тревожности у детей для педагога и родителя Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко) и статистический методы.

Результаты исследования: в группе детей с СДВГ выявлен достоверно более высокий показатель тревожности по результатам теста Тэмпла, Дорки и Амена, выполняемого детьми. Доля детей, у которых выявлено более 15 страхов, в группе детей с СДВГ была достоверно выше, чем в группе здоровых детей. Большинство дошкольников как основной, так и контрольной группы испытывают так называемые возрастные страхи. Вместе с тем в группе детей с СДВГ выявлены случаи несоответствующих возрасту страхов социального характера (страхи наказания и опоздания в детский сад), представленность которых была достоверно более высокой, чем в контрольной группе.

Заключение: результаты исследования выявили повышенный уровень тревожности у дошкольников с СДВГ по сравнению со здоровыми детьми, что позволяет рассматривать тревожность как сопутствующий СДВГ фактор. Наряду с типичными для дошкольного возраста возрастными страхами у детей с СДВГ выявляются социальные страхи — боязнь неодобрения и наказания со стороны старших и склонность к заниженной самооценке.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром дефицита внимания с гиперактивностью, тревожные расстройства, дошкольники.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Корабельникова Е.А. Тревожные расстройства у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):302–308. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-302-308.

Anxiety disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder

E.A. Korabel'nikova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the prevalence and presentations of anxiety in preschool children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD).

Patients and Methods: preschoolers (4–6 years) and their parents were enrolled. 30 children with ADHD and their parents were included in the study group and 15 healthy children and their parents were included in the control group. The study was performed in Moscow kindergartens. Clinical anamnestic, experimental psychological (P. Temple, M. Dorkey, and E.W. Amen anxiety test adapted by V.M. Astapov; "Fears in Houses" test modified by M.A. Panfilova; questionnaire for anxiety in children for a teacher and parents by G.P. Lavrent'eva and T.M. Titarenko), and statistical tests were applied.

Results: in children with ADHD, a significantly higher level of anxiety was reported as demonstrated by P. Temple, M. Dorkey, and E.W. Amen anxiety test results (i.e., the test completed by children themselves). The percentage of children with 15 fears or more was significantly higher in the study group compared to the control group. Most preschoolers from both groups experience so-called age-related fears. In addition, age-inappropriate social fears (e.g., a fear of punishment or a fear of being late for kindergarten) were revealed in children with ADHD. These fears were much more common in the study group compared to the control group.

Conclusions: our findings demonstrate a higher level of anxiety in children with ADHD compared to healthy children. Therefore, anxiety may be regarded as an ADHD-associated factor. In addition to typical age-related fears, children with ADHD experience so-called social fears. This phenomenon illustrates a fear of disapproval and punishment and a propensity for low self-esteem.

KEYWORDS: attention deficit/hyperactivity disorder, anxiety disorders, preschoolers.

FOR CITATION: Korabel'nikova E.A. Anxiety disorders in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):302–308. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-302-308.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) представляет собой распространенное поведенческое расстройство детского возраста, характеризующееся триадой симптомов: нарушением внимания, гиперактивностью и импульсивностью. Заболевание встречается у 3–5% современных детей и подростков (у каждого 20-го) [1, 2]. СДВГ относят к категории мультифакторных расстройств развития, при этом всегда следует иметь в виду, что возможно воздействие нескольких факторов, влияющих друг на друга: генетического, биологического (пре- и перинатальная патология), нейрохимического и социально-средового [3, 4]. Обычно начальные признаки СДВГ диагностируются в возрасте 5–6 лет. В этом возрасте у детей активно созревают произвольные формы регуляции поведения и произвольное внимание. Несмотря на то что СДВГ традиционно рассматривается как расстройство детского возраста, примерно у 75% пациентов симптомы СДВГ, претерпевая определенную трансформацию, сохраняются и в подростковом возрасте, а у 50% — во взрослом возрасте [1].

Выделяют 3 варианта течения СДВГ в зависимости от преобладающих признаков:

- ♦ синдром гиперактивности без дефицита внимания;
- ♦ синдром дефицита внимания без гиперактивности (чаще наблюдается у девочек; дети достаточно спокойные, тихие, « витающие в облаках »);
- ♦ синдром дефицита внимания с гиперактивностью (наиболее распространенный вариант).

Кроме того, выделяют простую и осложненную формы заболевания. Если первая характеризуется только невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью, то при второй к симптомам присоединяются психовегетативные расстройства и системные невротические нарушения: тики, заикание, энурез, головные боли, нарушения сна и др. Развитие коморбидных расстройств у многих пациентов приводит к утяжелению клинических проявлений СДВГ, ухудшению отдаленного прогноза и снижению эффективности проводимого лечения [5, 6].

Наиболее распространенным коморбидным расстройством у детей с СДВГ являются тревожные расстройства (ТР), которые, находясь в тени ведущих жалоб, нередко упускаются из виду и недооцениваются. Имеются обширные данные о более высокой распространенности ТР среди пациентов с СДВГ по сравнению с общей популяцией (табл. 1).

По данным I. Souza et al. [12], среди ТР, отмечающихся у детей с СДВГ, наиболее распространены генерализованное тревожное расстройство (ГТР) (12,8%), социальная фобия (3,84%) и тревожное расстройство, связанное с разлукой (3,8%). На высокую частоту встречаемости ГТР у детей с СДВГ указывает и О.В. Лапшина [13]. В ряде исследований показано, что ТР более распространены среди детей с диагнозом СДВГ комбинированного подтипа [12, 13].

Цель исследования — изучить представленность и характер тревоги у детей дошкольного возраста с СДВГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 30 детей дошкольного возраста (4–6 лет) и их родители (основная группа). У всех детей был диагностирован СДВГ. Исследование проводилось в государственных образовательных уч-

Таблица 1. Распространенность сочетания СДВГ и ТР, по данным разных авторов [7–14]

Table 1. ADHD and anxiety disorder coexistence according to various authors [7–14]

Авторы Authors	Год Year	Тревожные расстройства у детей с СДВГ, % Anxiety disorders in ADHD, %	СДВГ у детей с тревожными расстройствами, % ADHD in anxiety disorders, %
Anderson et al. (New Zealand) [7]	1987	26	24
Bird et al. (Puerto Rico) [8]	1988	23	21
Pliszka (USA) [9]	1989	28	-
Bowen et al. (Canada) [10]	1990	22,6	21,2
McGee et al. (New Zealand) [11]	1990	20	66
Souza et al. (Brazil) [12]	2005	30,8	-
Лапшина О.В. (Россия) [13]	2008	43	-
Sciberras et al. (Australia) [14]	2019	25	-

реждениях Москвы — детских садах № 1246 ЦО, № 557 ЮЗАО, № 1790 и № 1246 (комбинированного вида, для детей с нарушением опорно-двигательного аппарата). Работа выполнялась совместно с сотрудниками и студентами кафедры клинической психологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова. Также в исследовании была контрольная группа, которая включала здоровых детей (n=15), сопоставимых по возрасту с детьми основной группы, у которых по заключению эксперта (невролога) отсутствовали признаки СДВГ, и их родители. Все родители подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Основными методами исследования являлись: клинико-anamnestический, включающий синдромологическую оценку состояния, экспериментально-психологический и статистический.

Клинико-anamnestическое обследование включало анализ амбулаторной карты ребенка и клиническую оценку имеющихся проявлений СДВГ и эмоциональных расстройств в соответствии с диагностическими критериями (МКБ-10).

В экспериментально-психологическое обследование входили тест на тревожность Р. Тэмпла, М. Дорки, В. Амена (адаптирован В.М. Астаповым), тест «Страхи с домика» (в модификации М.А. Панфиловой), опросник на определение уровня тревожности у детей для педагога и родителя Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко.

Детский тест тревожности Тэмпла, Дорки, Амена [15] предназначен для диагностики эмоциональных реакций ребенка на некоторые привычные для него жизненные ситуации. Методика включает в себя 14 рисунков (наборы для мальчиков и для девочек), изображающих ребенка без лица (присутствует лишь контур головы). Дошкольнику нужно предположить, какое лицо следовало

нарисовать ребенку: грустное или веселое. Результат диагностики может носить количественный и качественный характер. Количественный результат представляет собой индекс тревожности (ИТ), отражающий интенсивность отрицательного эмоционального опыта ребенка в избираемых ситуациях. ИТ рассчитывается как процентное отношение эмоционально-негативных выборов (выбор печального лица) к общему количеству предъявленных рисунков (14):

$$\text{ИТ} = (\text{количество эмоционально-негативных выборов} / 14) \times 100\%.$$

Качественным результатом является вывод о характере эмоционального опыта ребенка в этих и подобных ситуациях.

Цель теста «Страхи в домиках» — выявление и уточнение преобладающих видов страхов (страх темноты, одиночества, смерти, медицинские страхи и т. д.) у детей старше 3 лет [16]. Ребенку предлагается нарисовать два домика — красный и черный (возможен вариант предъявления ребенку листа с уже нарисованными домиками). В эти домики детям предлагается расселить страхи: в красный домик — «нестрашные», в черный — «страшные» страхи. Анализ полученных результатов заключается в том, что экспериментатор подсчитывает страхи в черном домике и сравнивает их с возрастными нормами. Сводные ответы ребенка объединяются в несколько групп по видам страхов. Если ребенок в 3 случаях из 4–5 дает утвердительный ответ, то этот вид страха диагностируется как имеющийся в наличии. Возрастная норма предполагает наличие 6–15 страхов из 31 страха, указанного авторами теста.

Опросник на определение уровня тревожности у детей Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко [17] служит для определения уровня тревожности на основе оценки ее исследователем, родителем или педагогом (в нашем исследовании — родителем). Суммирование плюсов позволяет получить общий показатель тревожности.

Полученные данные были подвергнуты математической обработке с помощью программы SPSS Statistik 17.0 с использованием сравнительного и корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное исследование с использованием критерия Уилкоксона — Манна — Уитни показало более высокие результаты тревожности по всем тестам, однако статистически достоверными были только результаты теста Тэмпла, Дорки и Амена (табл. 2).

Исследование представленности различных страхов показало их широкую распространенность в обеих группах (рис. 1). Однако доля детей, у которых выявлено более 15 страхов (что авторами теста расценивается как превышение возрастной нормы), в группе детей с СДВГ была достоверно выше, чем в группе здоровых детей (34,4% и 13,3% соответственно; $p < 0,05$).

Представленность большинства видов страхов также была выше в группе детей с СДВГ. В обеих группах чаще других встречаются страхи нападения бандитов, смерти, пугающих сновидений, волка и медведя, войны. В группе детей с СДВГ к ним добавляются страхи наказания и опоздания в детский сад (50,0% и 43,3% соответственно), представленность которых была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у здоровых детей (34,4% и 24,1% соответственно).

Таблица 2. Сравнительная оценка тревожности у детей основной и контрольной групп по результатам психологических тестов

Table 2. Anxiety in the study group vs. the control group as demonstrated by the results of psychological tests

Тест Test	Дети с СДВГ ADHD	Здоровые дети Healthy	p (M-U)
Тревожность (опросник Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко), баллов Anxiety (G.P. Lavrent'eva and T.M. Titarenko test), score	17,76	13,23	0,158
Страхи (тест М. А. Панфиловой), количество страхов Fears (M.A. Panfilova test), number of fears	16,23	14,77	0,648
Индекс тревожности (тест Р. Тэмпла, М. Дорки, В. Амена), % Anxiety index (P. Temple, M. Dorkey, and E.W. Amen test), %	18,83	12,17	0,038*

Примечание. (M-U) — критерий Уилкоксона — Манна — Уитни;
* достоверность различия при $p < 0,05$.

Note. p (M-U), Wilcoxon-Mann-Whitney test. *, significance of differences, $p < 0.05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью нашего исследования являлось изучение представленности и характера проявления тревоги у детей дошкольного возраста с СДВГ. Тревога у детей часто конкретизируется (фабулизируется) и соотносится с конкретными объектами, явлениями, событиями и ситуациями, приобретающая характер страхов (фобий). Такие страхи часто встречаются у дошкольников и в ряде случаев являются вариантом нормального развития (возрастные страхи). Поэтому мы исследовали не только уровень тревожности, но и характер страхов для сравнительного анализа содержания тревожных переживаний детей с СДВГ и здоровых детей.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод, что тревога у детей дошкольного возраста — нередкое явление как среди детей с СДВГ, так и среди здоровых детей. На дошкольный возраст приходится первый возрастной пик тревожности [18]. Потребность в надежности и защищенности со стороны самых близких людей — ведущая у детей этого возраста. Неудовлетворенный запрос на надежность и защищенность приводит к повышению тревожности и нарушению отношений ребенка со значимыми для него взрослыми [18, 19].

Предпосылками повышения детской тревожности, как отмечают многие авторы, являются неблагополучные детско-родительские отношения, ошибочные подходы к воспитанию детей, недостаток материнской любви и заботы или, наоборот, чрезмерное попечение, контроль, часто противоречащиеся ограничения [20].

Вместе с тем в группе детей с СДВГ выявлен достоверно более высокий показатель тревожности по результатам теста Тэмпла, Дорки и Амена и более высокий, но недостоверный показатель тревожности по данным опросника на определение уровня тревожности у детей Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко. Это свидетельствует о недостаточной осведомленности родителей о наличии у их детей трево-

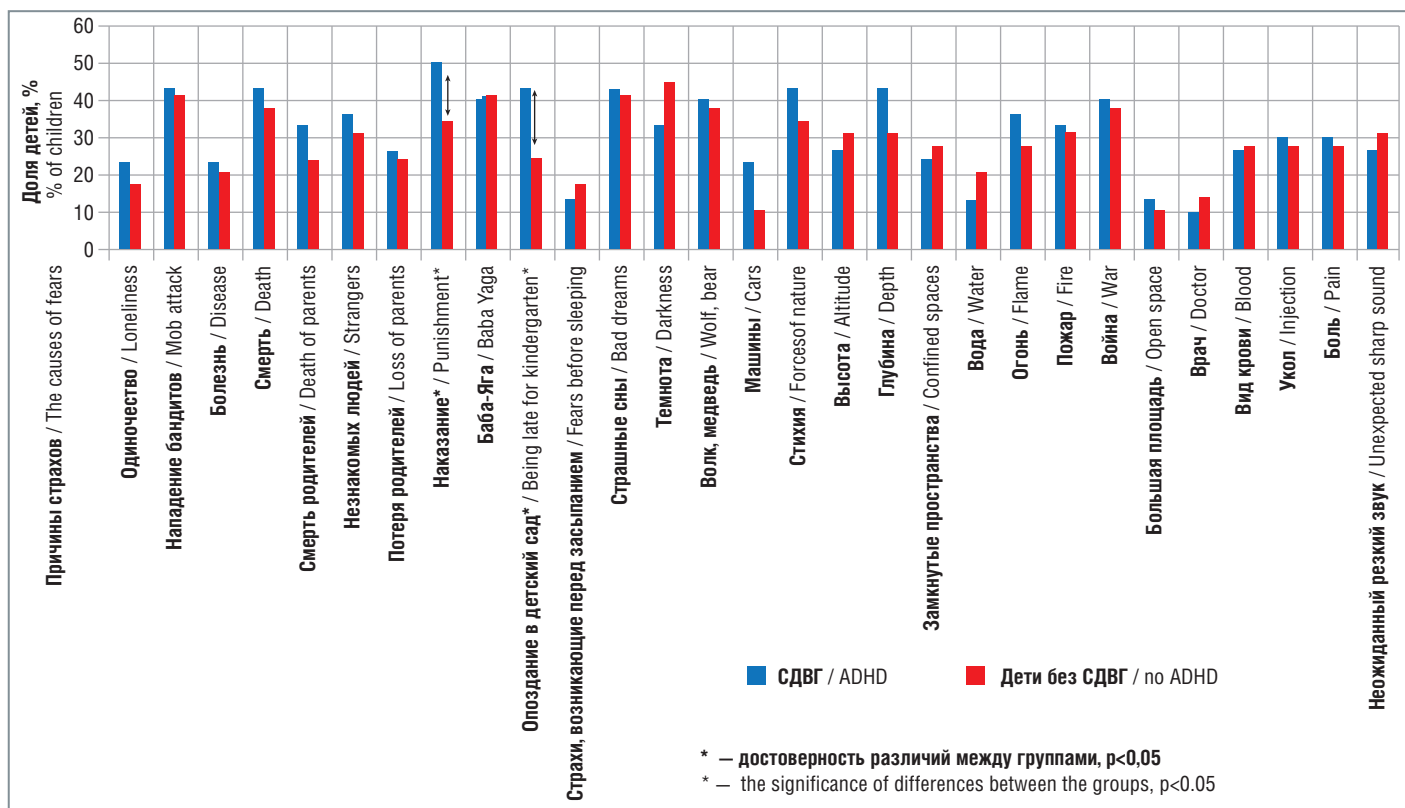


Рис. 1. Показатели уровня страхов у детей с СДВГ и детей без СДВГ

Fig. 1. The prevalence of various fears in children with or without ADHD

жных расстройств. Следствием такой неосведомленности стала заметная, статистически достоверная разница между уровнем тревожности по тесту, выполненному детьми, и уровнем тревожности по тесту, выполненному родителями, что говорит о неправильном восприятии родителями состояния своего ребенка. Симптомы тревожности нередко остаются незамеченными за выраженными симптомами СДВГ, создающими большое количество проблем и поглощающими родительское внимание [21].

Для выявления и уточнения преобладающих страхов у детей дошкольного возраста нами был применен тест «Страхи в домиках». По результатам этого теста страхи были более выраженными в группе детей с СДВГ. Доля детей, у которых выявлено более 15 страхов, что авторами теста расценивается как превышение возрастной нормы, в группе с СДВГ была достоверно больше, чем в группе здоровых детей.

Большинство дошкольников как основной, так и контрольной группы испытывают возрастные страхи (страх нападения бандитов, смерти, пугающих сновидений, животных, войны), описанные как типичные для данного возрастного периода [22]. Вместе с тем у детей с СДВГ выявлены случаи несоответствующих возрасту страхов социального характера (страх наказания и страх опоздания в детский сад), представленность которых была достоверно более высокой, чем в контрольной группе. Выраженные страхи социального характера отражают заниженную самооценку и боязнь неодобрения и наказания со стороны старших, что нередко имеет место из-за поведенческих нарушений, свойственных таким детям [21].

Таким образом, результаты нашего исследования не противоречат наблюдениям большинства авторов, свидетельствующим о распространенности тревожных рас-

стройств в популяции детей с СДВГ. Показано, что среди всех симптомов СДВГ именно дефицит концентрации внимания коррелирует с уровнем тревожности [23, 24]. Одним из возможных объяснений этой взаимосвязи может быть нарушение внимания в патогенезе тревожных расстройств [25]. У детей с СДВГ обнаруживается недостаточность в организации внимания, необходимого на разных этапах выполнения задания. Как известно, любой вид деятельности включает ориентировочную фазу, фазу планирования и фазу контроля. У детей с СДВГ отмечаются нарушения на каждой из трех обозначенных стадий. Неадекватная фиксация внимания на элементах среды, неправильная их оценка и дефицит контроля приводят к тому, что эти элементы среды воспринимаются как угрожающие. Такая особенность восприятия определяет побудительную направленность тревоги, вследствие чего, как указывают отечественные и зарубежные авторы, СДВГ часто сопровождается тревожными расстройствами [26–28].

Тревожные расстройства, сочетающиеся с СДВГ, негативно влияют на состояние ребенка, усиливая симптомы СДВГ и снижая эффективность терапии. Дети с сопутствующими СДВГ тревожными расстройствами, более склонны к заниженной самооценке [29, 30]. Нейропсихологическое тестирование выявляет у таких пациентов более низкие показатели памяти и других когнитивных функций в сравнении с детьми с СДВГ без ТР [31], а также более выраженную импульсивность [13]. Раннее выявление и своевременная терапия ТР позитивно влияют на прогноз и эффективность коррекции СДВГ [4, 31, 32].

Сочетание СДВГ с ТР предполагает обязательное психотерапевтическое вмешательство [33]. В ряде работ показан хороший эффект когнитивно-поведенческой психотерапии

[34]. Психотерапия должна включать в себя работу с родителями, воспитателями и педагогами [35]. Работа с родителями заключается в информировании об особенностях протекания заболевания, практических рекомендациях по построению взаимоотношений с детьми и замене неадаптивных подходов к своим детям на адаптивные, проведении тренингов родительской компетентности. Психологическое консультирование педагогов ориентирует их на поиск индивидуального психологического подхода к конкретному ребенку, информирует о его личностных свойствах и особенностях протекания заболевания, обучает специфике построения взаимоотношений с ребенком.

Медикаментозная терапия СДВГ назначается по индивидуальным показаниям тогда, когда эмоциональные, когнитивные и поведенческие нарушения не могут быть преодолены лишь с помощью методов психотерапии и психолого-педагогической коррекции. В нашей стране для лечения СДВГ традиционно применяют ноотропные препараты (пираретам, пиритинол, препараты на основе полипептидов головного мозга скота [36–38]), однако их использование не позволяет достигнуть снижения сопутствующей тревожности.

Для лечения ТР традиционно используются транквилизаторы и антидепрессанты. Однако данные препараты нередко вызывают нежелательные эффекты (сонливость, заторможенность, снижение концентрации внимания) и лишь немногие из них допустимы к назначению в детском возрасте, в особенности при СДВГ, поэтому их применение для данной категории пациентов ограничено. Это делает актуальным выбор таких лекарственных средств, которые равносильно комбинируют в себе ноотропное действие (улучшение интеллектуальных способностей) и анксиолитический эффект.

К ноотропным препаратам с указанными свойствами относятся препараты на основе аминокислоты (АФК), представляющей собой фенильное производное γ -аминомасляной кислоты, которые облегчают ГАВА-опосредованную передачу нервных импульсов в ЦНС (прямое воздействие на ГАВА-ергические рецепторы). В настоящее время в терапии детей с СДВГ и сочетанными ТР все более широко применяется препарат Анвифен® с действующим веществом — аминокислоты гидрохлоридом. Доказано, что препарат улучшает функциональное состояние мозга за счет нормализации его метаболизма и положительно влияет на мозговой кровоток [38]. Курсовой прием препарата Анвифен® увеличивает как физическую, так и умственную работоспособность (внимание, память, скорость и точность сенсорно-моторных реакций) — таких эффектов нет у классических анксиолитиков. Показан положительный эффект данного препарата у детей с СДВГ, особенно если в структуре синдрома преобладают проявления гиперактивности [39, 40]. Одновременно препарат способствует снижению чувства тревоги, напряженности и беспокойства, нормализует сон, т. е. оказывает комбинированный ноотропный и анксиолитический эффект, что особенно важно в терапии детей с СДВГ и коморбидными ТР. Таким образом, по спектру терапевтической активности препарат является полимодальным.

Капсульная форма препарата Анвифен® выгодно отличается от таблетированных препаратов АФК низким содержанием вспомогательных веществ, что уменьшает вероятность развития побочных эффектов со сторо-

ны ЖКТ [40, 41]. Принимается курсами по 2–3 нед. с перерывом между ними.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение такой распространенной клинико-психологической проблемы, как СДВГ, требует рассмотрения сопутствующих расстройств, к числу которых относится тревожность. Результаты проведенного эмпирического исследования выявляют повышение уровня тревожности дошкольников с СДВГ по сравнению со здоровыми детьми, что позволяет рассматривать тревожность как сопутствующий фактор СДВГ, усиливающий все симптомы и снижающий эффективность терапии.

Раннее выявление тревожных расстройств и безотлагательное проведение лечебных мероприятий с применением комплекса эффективных современных методов способствует более успешной коррекции СДВГ.

Благодарность

Авторы выражают признательность сотрудникам и студентам кафедры клинической психологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова и лично М.А. Панфиловой и М.А. Чебуниной, а также директорам, воспитателям, педагогам и медицинским работникам детских садов № 1246, 557, 17, 1246 (Москва) за помощь в проведении исследования.

Автор и редакция благодарят компанию ЗАО «ФармФирма «Сотекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Acknowledgement

The author is grateful to the teachers and students of the Department of Clinical Psychology of A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry and personally M.A. Panfilova and M.A. Chebunina as well as the directors, educators, teachers, and health care providers of Moscow kindergartens No. 1246, 557, 17, and 1246 for their assistance in the study.

The author and Editorial Board are grateful to JSC “Sotex” for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература

1. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: современные принципы диагностики и лечения. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):48–53.
2. Young S., Fitzgerald M., Postma M.J. ADHD: making the invisible visible. An Expert White Paper on attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): policy solutions to address the societal impact, costs and long-term outcomes, in support of affected individuals. London, 2013. (Электронный ресурс.) URL: http://www.russellbarkley.org/factsheets/ADHD_MakingTheInvisibleVisible.pdf (дата обращения: 12.09.2020).
3. Бочков Н.П. Генетика синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Медицинская генетика. 2007;8:9–14.
4. Заваденко Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: диагностика, патогенез, принципы лечения. Вопросы практической педиатрии. 2012;7(1):54–62.
5. When ADHD and Anxiety Occur Together. (Электронный ресурс.) URL: <https://psychcentral.com/lib/when-adhd-and-anxiety-occur-together/> (дата обращения: 09.10.2020).
6. Souza I., Denardin D., Mattos P.E., Rohde L.A. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity in Brazil: comparisons between two referred samples. Eur J Child Adolesc Psychiatry. 2004;13:243–248.
7. Anderson J.C., Williams S., McGee R., Silva P.A. DSM-III disorders in preadolescent children. Arch Gen Psychiatry. 1987;44:69–76.
8. Bird H.R., Canino G., Rubio-Stipec M. et al. Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:1120–1126.
9. Pliszka S.R. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1989;28:882–887.

10. Bowen R.C., Offord D.R., Boyle M.H. The prevalence of overanxious disorder and separation anxiety disorder: results from Ontario Child Health Survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29:753–758.
11. McGee R., Feehan M., Williams S. et al. DSM-III disorders in a large sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29:611–619.
12. Souza I., Pinheiro M.A., Mattos P. Anxiety disorders in an attention-deficit/hyperactivity disorder clinical sample. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2-B):407–409. DOI: 10.1590/S0004-282X2005000300008.
13. Лапшина О.В. Тревожные расстройства у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью: дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2008.
14. Sciberras E., Efron D., Patel P. et al. Does the treatment of anxiety in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) using cognitive behavioral therapy improve child and family outcomes? Protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2019;19:359. DOI: 0.1186/s12888-019-2276-3.
15. Дерманова И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб.: Речь; 2002.
16. Шамилова Г.А. Психодиагностика эмоциональной сферы личности: Практическое пособие. М.; 2006.
17. Лаврентьева Г.П., Титаренко Т.М. Практическая психология для воспитателя. Киев; 1992.
18. Тимофеева О.А. Факторы возникновения и развития тревожности у старших дошкольников. *Бюллетень науки и практики*. 2018;4(1):357–361.
19. Ильин Е.П. Эмоции и чувства. СПб.: Питер; 2019.
20. Прихोजан А.М. Тревожность у детей и подростков: психологическая природа и возрастная динамика. М.: Московский психолого-социальный институт; Воронеж: МОДЭК; 2000.
21. Анисимова Т.И., Сурушкина С.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: проблема в семье и семейная терапия. *Педиатр*. 2011;2(3):9–12.
22. Андерсон С.В. Изучение страхов и тревожности у детей старшего дошкольного возраста. *Молодой ученый*. 2016;5(109):2–5.
23. Epstein J.N., Conners C.K., Erhardt D. et al. Asymmetrical hemispheric control of visual-spatial attention in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 1997;11:467–473.
24. Willcutt E.G., Nigg J.T., Pennington B.F. et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of Abnormal Psychology*. 2012;121:991–1010. DOI: 10.1037/a0027347.
25. Beck A.T., Clark D.A. An information processing model of anxiety: Automatic and strategic processes. *Behaviour Research and Therapy*. 1997;35:49–58.
26. Заваденко Н.Н. Как понять ребенка: дети с гиперактивностью и дефицитом внимания. М.: Школа Пресс; 2001.
27. Kendall P., Kortlander E., Chansky T., Brady E. Comorbidity of anxiety and depression in youth: Treatment implications. *Jour. of Consulting and Clin Psychology*. 1992;60:869–880.
28. Strauss C., Last C., Hersen M., Kazdin A. Association between anxiety and depression in children and adolescents with anxiety disorders. *Jour. of Abnormal Child Psychol*. 1988;16:57–68.
29. Астапов В.М., Дробышева Т.В., Викторова В.В. Тревога как сопутствующий фактор синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей. *Психологический журнал*. 2007; 6 (28):91–100.
30. Bussing R., Zima B.T., Perwin A.R. Self-esteem in special education children with ADHD: relationship to disorder characteristics and medication use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:1260–1269.
31. Pliszka S.R. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28:882–887.
32. Tannock R., Ickowicz A., Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:866–896.
33. Manassis K. Double jeopardy: How to treat kids with comorbid anxiety and ADHD. *Current Psychiatry*. 2008;7(6):77–88.
34. Sciberras E., Efron D., Patel P. et al. Does the treatment of anxiety in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) using cognitive behavioral therapy improve child and family outcomes? 2019;19(1):359. DOI: 10.1186/s12888-019-2276-3.
35. Корабельникова Е.А. Современные подходы к диагностике и терапии синдрома дефицита внимания и гиперактивности. *Педиатрия*. 2019;5:114–122.
36. Суворинова Н.Ю. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей и подростков: возможности современной терапии. *Педиатрия (прил. к журн. Consilium Medicum)*. 2018;3:99–106. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.99-106.
37. Чутко Л.С. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и сопутствующие расстройства. СПб.: ХОКА; 2007.
38. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишенина И.С. Астенические расстройства у детей и подростков: Клиническая гетерогенность и их дифференцированная терапия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;12:99–103.
39. Пизова Н.В. Синдром дефицита внимания и гиперактивности. *Consilium medicum. Педиатрия (прил.)*. 2012;2:27–31.
40. Лукушкина Е.Ф., Карпович Е.И., Чабан О.Д. Аминофенилмасляная кислота (Анвифен®): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. *РМЖ*. 2014;3:228–231.
41. Зыков В.П., Комарова И.Б. Возможность использования аминофенилмасляной кислоты в практике детского невролога. *РМЖ. Педиатрия*. 2013; 24:1166–1167.

References

1. Zavadenko N.N. Attention deficit hyperactivity disorder: modern principles of diagnosis and treatment. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014;13(4):48–53 (in Russ.).
2. Young S., Fitzgerald M., Postma M.J. ADHD: making the invisible visible. An Expert White Paper on attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): policy solutions to address the societal impact, costs and long-term outcomes, in support of affected individuals. London, 2013. (Electronic resource.) URL: http://www.russellbarkley.org/factsheets/ADHD_MakingTheInvisibleVisible.pdf (access date: 12.09.2020).
3. Bochkov N.P. Genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Meditinskaya genetika*. 2007;8:9–14 (in Russ.).
4. Zavadenko N.N. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis, pathogenesis, principles of treatment. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2012;7(1):54–62 (in Russ.).
5. When ADHD and Anxiety Occur Together. (Electronic resource.) URL: <https://psychcentral.com/lib/when-adhd-and-anxiety-occur-together/> (access date: 09.10.2020).
6. Souza I., Denardin D., Mattos P.E., Rohde L.A. Attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbidity in Brazil: comparisons between two referred samples. *Eur J Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13:243–248.
7. Anderson J.C., Williams S., McGee R., Silva P.A. DSM-III disorders in preadolescent children. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:69–76.
8. Bird H.R., Canino G., Rubio-Stipec M. et al. Estimates of the prevalence of childhood maladjustment in a community survey in Puerto Rico. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:1120–1126.
9. Pliszka S.R. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1989;28:882–887.
10. Bowen R.C., Offord D.R., Boyle M.H. The prevalence of overanxious disorder and separation anxiety disorder: results from Ontario Child Health Survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990; 29:753–758.
11. McGee R., Feehan M., Williams S. et al. DSM-III disorders in a large sample of adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29:611–619.
12. Souza I., Pinheiro M.A., Mattos P. Anxiety disorders in an attention-deficit/hyperactivity disorder clinical sample. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2-B):407–409. DOI: 10.1590/S0004-282X2005000300008.
13. Lapshina O.V. Anxiety disorders in children with attention deficit hyperactivity disorder: thesis. SPb.; 2008 (in Russ.).
14. Sciberras E., Efron D., Patel P. et al. Does the treatment of anxiety in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) using cognitive behavioral therapy improve child and family outcomes? Protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2019;19:359. DOI: 0.1186/s12888-019-2276-3.
15. Dermanova I.B. Diagnostics of emotional and moral development. SPb: Rech'; 2002 (in Russ.).
16. Shamilova G.A. Psychodiagnostics of the emotional sphere of personality: A Practical Guide. M.; 2006 (in Russ.).
17. Lavrentyeva G.P., Titarenko T.M. Practical psychology for the educator. Kiev; 1992 (in Russ.).
18. Timofeeva O.A. Factors of the onset and development of anxiety in older preschoolers. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2018;4(1):357–361 (in Russ.).
19. Ilyin E.P. Emotions and feelings. SPb.: Piter; 2019 (in Russ.).
20. Prikhozhan A.M. Anxiety in children and adolescents: psychological nature and age dynamics. Moscow: Moscow Psychological and Social Institute; Voronezh: MODEK; 2000 (in Russ.).
21. Anisimova T.I., Surushkina S. Yu. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Family Problem and Family Therapy. *Pediatr*. 2011;2(3):9–12 (in Russ.).
22. Anderson S.V. Study of fears and anxiety in older preschool children. *Molodoy uchenyy*. 2016;5(109):2–5 (in Russ.).
23. Epstein J.N., Conners C.K., Erhardt D. et al. Asymmetrical hemispheric control of visual-spatial attention in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 1997;11:467–473.
24. Willcutt E.G., Nigg J.T., Pennington B.F. et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *Journal of Abnormal Psychology*. 2012;121:991–1010. DOI: 10.1037/a0027347.
25. Beck A.T., Clark D.A. An information processing model of anxiety: Automatic and strategic processes. *Behaviour Research and Therapy*. 1997;35:49–58.
26. Zavadenko N.N. How to understand a child: children with attention deficit hyperactivity disorder. M.: School Press; 2001 (in Russ.).
27. Kendall P., Kortlander E., Chansky T., Brady E. Comorbidity of anxiety and depression in youth: Treatment implications. *Jour. of Consulting and Clin Psychology*. 1992;60:869–880.
28. Strauss C., Last C., Hersen M., Kazdin A. Association between anxiety and depression in children and adolescents with anxiety disorders. *Jour. of Abnormal Child Psychol*. 1988;16:57–68.
29. Astapov V.M., Drobysheva T.V., Viktorova V.V. Anxiety as a concomitant factor in attention deficit hyperactivity disorder in children. *Psikhologicheskii zhurnal*. 2007;6(28):91–100 (in Russ.).

30. Bussing R., Zima B.T., Perwin A.R. Self-esteem in special education children with ADHD: relationship to disorder characteristics and medication use. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39:1260–1269.
31. Pliszka S.R. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989;28:882–887.
32. Tannock R., Ickowicz A., Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;34:866–896.
33. Manassis K. Double jeopardy: How to treat kids with comorbid anxiety and ADHD. *Current Psychiatry.* 2008;7(6):77–88.
34. Sciberras E., Efron D., Patel P. et al. Does the treatment of anxiety in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) using cognitive behavioral therapy improve child and family outcomes? 2019;19(1):359. DOI: 10.1186/s12888-019-2276-3.
35. Korabelnikova E.A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Pediatriya.* 2019;5:114–122 (in Russ.).
36. Suvorinova N. Yu. Attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: the possibilities of modern therapy. *Pediatriya (Pril. k zhurn. Consilium Medicum).* 2018;3:99–106. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.99-106 (in Russ.).
37. Chutko L.S. Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Comorbid Disorders. SPb.: KHOKA; 2007 (in Russ.).
38. Chutko L.S., Surushkina S. Yu., Nikishena I.S. Asthenic disorders in children and adolescents: Clinical heterogeneity and their differentiated therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;12:99–103 (in Russ.).
39. Pizova N.V. Attention deficit hyperactivity disorder. *Consilium medicum. Pediatrya (pril.)* 2012;2:27–31 (in Russ.).
40. Lukushkina E.F., Karpovich E.I., Chaban O.D. Aminophenylbutyric acid (Anvifen®): clinical and pharmacological aspects and experience in pediatric neurology. *RMJ.* 2014;3:228–231 (in Russ.).
41. Zykov V.P., Komarova I.B. The possibility of using aminophenylbutyric acid in the practice of a pediatric neurologist. *RMJ. Pediatrya.* 2013;24:1166–1167 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Коробельникова Елена Александровна — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубевская, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-4548-0012.

Контактная информация: Коробельникова Елена Александровна, e-mail: e_korabel@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 16.10.2020, поступила после рецензирования 29.10.2020, принята в печать 10.11.2020.**

ABOUT THE AUTHOR:

Elena A. Korabel'nikova — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Neurological Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4548-0012.

Contact information: Elena A. Korabel'nikova, e-mail: e_korabel@mail.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 16.10.2020, revised 29.10.2020, accepted 10.11.2020.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-309-318

Фармакоэпидемиологическое исследование применения пробиотиков у детей раннего возраста

Б.М. Блохин, А.Д. Прохорова, И.П. Лобушкова, А.С. Суюндукова, Г.И. Гордиенко, В.Ю. Шешин, З.Р. Кагирова, Т.Х. Мирзоев, М.А. Мельникова, Н.В. Антипова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: получение клинических данных по особенностям применения пробиотических средств у детей раннего возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы: проведено ретроспективное когортное исследование на базе 7 лечебных учреждений г. Москвы. Материалом для исследования послужили 502 истории болезни детей с диагностированными нарушениями микробиоценоза кишечника различной этиологии. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от назначенных пробиотических продуктов или других препаратов для ЖКТ: в 1-й группе пациенты получали препараты, содержащие в своем составе до двух пробиотических штаммов; в 2-й группе — препараты, содержащие в своем составе более двух пробиотических штаммов; в 3-й группе — другие симптоматические средства для лечения нарушений ЖКТ.

Результаты исследования: для анализа особенностей проявления функциональных нарушений ЖКТ в исследование было включено 259 историй болезни детей раннего возраста, мальчиков и девочек поровну. У младенцев на искусственном питании продолжительность основных симптомов (боли в животе, метеоризм, диарея и изменение консистенции стула) была достоверно больше ($p=0,0002$). В группе симптоматических средств для ЖКТ, не содержащих в своем составе пробиотических продуктов, отмечалась наименьшая продолжительность симптомов. По продолжительности симптомов эта группа отличалась от группы многокомпонентных пробиотических препаратов ($p=0,0031$), но не отличалась от группы одно- и двухкомпонентных препаратов ($p=0,15$). Наблюдались различия между группой с одно- и двухкомпонентными препаратами и группой с поликомпонентными препаратами ($p=0,08$).

Заключение: поликомпонентные пробиотические препараты не всегда обладают преимуществом по сравнению с монокомпонентными. Во избежание эффектов, ассоциированных с приемом поликомпонентных пробиотиков, таких как антигенная нагрузка на слизистую ЖКТ, конкурентное взаимодействие штаммов, необходим более рациональный подход к назначению таргетной терапии пробиотиками с возможным предпочтением монокомпонентных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пробиотики, функциональные нарушения кишечника, детские колики, ретроспективное исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Блохин Б.М., Прохорова А.Д., Лобушкова И.П. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование применения пробиотиков у детей раннего возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):309–317. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-309-318.

Pharmacoepidemiology of the probiotics use in infants

B.M. Blokhin, A.D. Prokhorova, I.P. Lobushkova, A.S. Suyundukova, G.I. Gordiyenko, V.Yu. Steshin, Z.R. Kagirova, T.Kh. Mirzoev, M.A. Melnikova, N.V. Antipova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to obtain clinical data on the use of probiotic drugs in infants with functional gastrointestinal disorders (FGIDs).

Patients and Methods: a retrospective cohort study was conducted on the basis of 7 medical institutions in Moscow. Database of 502 case histories of children with diagnosed disorders of intestinal microbiocenosis was formed. The children were divided into three groups depending on the probiotic agents and other medications for GI: group 1 — medications containing up to two probiotic strains in a composition; group 2 — medications containing more than two probiotic strains in a composition; group 3 — other medications for symptomatic treatment of FGIDs.

Results: 259 case histories of infants were included in the study to analyze the data of the group with FGIDs. The ratio of boys and girls was 50%. In infants on artificial nutrition, the duration of the main symptoms (abdominal pain, flatulence, diarrhea, and changes in stool consistency) was significantly longer ($p=0.0002$). There was the lowest indicator of the symptoms' maximum duration in the group of symptomatic treatment for GI without probiotic products. At the same time, the symptoms' duration in this group differed from multicomponent probiotic medications ($p=0.0031$), but did not differ from the group of single- and two-component drugs ($p=0.15$). Adding that, there was a tendency to have differences between single- and two-component drugs and multicomponent ones ($p=0.08$).

Conclusion: multicomponent probiotic medications do not always have the predominance over the single-component. It is necessary to provide a more rational approach to the targeted probiotic therapy prescription with a possible preference for single-component drugs to avoid a number of effects associated with the multicomponent probiotics use, such as antigenic load on the gastrointestinal mucosa, competitive interaction of strains.

KEYWORDS: probiotics, functional gastrointestinal disorders, baby colic, retrospective study.

FOR CITATION: Blokhin B.M., Prokhorova A.D., Lobushkova I.P. et al. Pharmacoepidemiology of the probiotics use in infants. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):309–317. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-309-318.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы коррекция дисбиоза рассматривается как одно из приоритетных направлений профилактики и лечения многих заболеваний. По определению ВОЗ, «пробиотики — это живые микроорганизмы, которые при применении в адекватных количествах вызывают улучшение здоровья организма-хозяина». Наиболее часто в качестве пробиотиков используются штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, кроме того, используются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и *Saccharomyces boulardii* и некоторые виды *Escherichia coli* и *Bacillus*. Недавно в Европейском союзе зарегистрирован новый пищевой продукт — *Clostridium butyricum* [1].

Актуально исследование применения пробиотических культур в педиатрии. Показано, что олигосахариды, содержащиеся в материнском молоке, способствуют развитию бифидогенного микробиома у младенцев. Изменение состава данного микробиома может приводить к значительным функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и ассоциированным с ними заболеваниями.

Функциональные нарушения ЖКТ — одна из самых распространенных проблем в детской гастроэнтерологии. По данным различных авторов, функциональные нарушения ЖКТ встречаются у 55–75% детей первых месяцев жизни. У детей раннего возраста отсутствует диагноз «функциональная абдоминальная боль». Состояние с похожими симптомами называют младенческими коликами. В первые три месяца жизни более чем у 70% детей отмечаются функциональные кишечные колики. В соответствии с Римскими критериями IV колики у младенцев представляют собой эпизоды повышенной раздражительности, беспокойства или безутешного плача, возникающие и завершающиеся без очевидных причин. Длительность младенческих кишечных коликов составляет более трех часов в день и не менее трех дней в течение одной недели.

Младенческие кишечные колики характеризуются многофакторной этиологией, при этом патофизиологические механизмы, лежащие в основе кишечных коликов, не установлены. Общепринято связывать их с непосредственными нарушениями функционирования ЖКТ [2]. Многофакторная этиология младенческих кишечных коликов связана с различными подходами к лечению данного заболевания, включая изменение ухода за ребенком, поддержку грудного вскармливания, рациональное питание матери и медикаментозную терапию [3].

В педиатрической практике широкое применение в терапии коликов нашли пеногасители, в основном препараты симетикона. Несмотря на некоторые позитивные отзывы со стороны родителей, нет достоверных доказательств в пользу пеногасителей как обезболивающего средства при кишечных коликах у младенцев [4]. Плацебо-контролируемые исследования симетикона подтверждают эти выводы [5, 6]. Сравнительные исследования пробиотиков и симетикона также показали, что симетикон неэффективен в терапии младенческих коликов [7].

В терапии желудочно-кишечных нарушений у детей (в частности, при острой инфекционной диарее) довольно широко используются адсорбенты, например диосмектит. С одной стороны, метаанализ показывает, что диосмектит сокращает продолжительность диареи на один день и увеличивает шансы на полное выздоровле-

ние на третий день лечения [8]. С другой стороны, клинические рекомендации Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) подчеркивают, что комбинация диосмектита и пробиотика, содержащего *Lactobacillus GG (LGG)*, и *LGG* отдельно одинаково эффективны при терапии острой инфекционной диарее у детей раннего возраста [9]. Соответственно, вопрос о сравнительной эффективности диосмектита и пробиотика остается открытым.

В последнее время состав микробиоты кишечника рассматривается как независимый фактор риска развития младенческих коликов. Сравнительные исследования микрофлоры кишечника у детей с коликами и детей без коликов показали значительное увеличение заселенности анаэробными грамотрицательными и грамположительными бактериями (*Clostridium difficile*) и снижение колонизации кишечника бактериями *Lactobacillus spp.* [10, 11]. Отмечено, что при тяжелых формах коликов изменяется профиль жирных кислот — это также связано с лактобациллами.

Считается, что образование кишечных газов является одной из причин брюшного дискомфорта у младенцев, страдающих коликами. К главным газообразующим бактериям кишечной микрофлоры относятся *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae* и *Enterococcus faecalis*. Положительный эффект бактерий рода *Lactobacillus* объясняется ингибированием подобных газообразующих микроорганизмов кишечника [12].

Пробиотики при кишечной колике могут оказывать разнонаправленное действие: нормализовать микрофлору, улучшать моторику кишечника, подавлять рост патогенных микроорганизмов и усиливать барьерные функции кишечника. Пробиотики, оптимизируя микробиоценоз, одновременно корректируют другие звенья кишечного гомеостаза, связанные с микрофлорой. В клинической практике для лечения детских коликов применяются бактерии рода *Lactobacillus* и рода *Bifidobacterium*. Раннее применение пребиотиков и пробиотиков у недоношенных детей может облегчать симптомы, связанные с младенческими коликами [13].

Известно, что микрофлора детей, находящихся на грудном вскармливании, значительно отличается от таковой у младенцев, получающих молочные смеси [14]. В случае раннего перевода ребенка на вскармливание искусственной смесью процесс становления микробиоценоза кишечника нарушается. Микрофлора кишечника искусственно вскармливаемых детей характеризуется повышенным содержанием бактериоидов, энтеробактерий, а также более частым выделением представителей условно-патогенной флоры на фоне снижения количества бифидобактерий.

С целью воссоздания бифидогенных свойств грудного молока производители обогащают молочные смеси комплексом пре- и пробиотиков. Согласно заключению Комитета нутрициологии ESPGHAN включение в состав молочных смесей пробиотиков (по отдельности или в комбинации) безопасно и может быть ассоциировано с рядом положительных клинических эффектов, таких как снижение риска неспецифических инфекций ЖКТ, снижение частоты применения антибиотиков и мень-

шая частота колик и раздражения кишки [15]. У младенцев, которые получали LGG-обогащенную формулу в течение 6 мес., наблюдались более значительное увеличение роста и веса и более высокая частота дефекации, чем в группе контроля [16].

Несмотря на то, что клинические данные преимущественно свидетельствуют об эффективности пробиотических препаратов у детей с функциональными нарушениями ЖКТ, подобные исследования имеют ряд ограничений (например, размер выборки, выборочные критерии включения детей), что не дает возможности однозначной рекомендации пробиотиков при данных видах патологий. Данные обстоятельства требуют проведения дальнейших исследований.

Цель настоящего ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования — получение дополнительных клинических данных по особенностям применения пробиотических средств у детей раннего возраста с функциональными нарушениями ЖКТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случайно выбранных историй болезни пациентов в возрасте до 3 лет, обратившихся за медицинской помощью и проходивших амбулаторное лечение в 7 лечебных учреждениях г. Москвы с тремя группами диагнозов: I — младенческие кишечные колики и другие функциональные нарушения ЖКТ; II — острые кишечные инфекции, ОРВИ с кишечными проявлениями, другие инфекционные заболевания; III — атопический дерматит и другие аллергические реакции.

Была сформирована база данных, включающая 502 истории болезни только тех детей, у которых были диагностированы нарушения микробиоценоза кишечника различной этиологии и присутствовали как минимум такие симптомы, как продолжительный плач и беспокойство в дневное и ночное время.

Сбор необходимых для исследования данных осуществлялся путем копирования соответствующей информации из истории болезни пациента в специально разработанную индивидуальную регистрационную карту (ИРК), в которую вносились клинико-эпидемиологические характеристики детей. Во избежание дублирования данных каждой ИРК присваивался уникальный идентификационный номер.

Критерии эффективности терапии. Эффективность терапии оценивалась по длительности симптомов заболевания (температура, диарея, рвота, боли в животе — колики, метеоризм, кожная сыпь и др.). Общая продолжительность болезни рассчитывалась как число полных дней с момента обращения к врачу до разрешения симптомов.

Дети были разделены на 3 группы в зависимости от назначенных им препаратов для ЖКТ или пробиотических продуктов:

- 1-я группа получала одно- и двухкомпонентные пробиотические препараты, содержащие до двух штаммов бактерий;
- 2-я группа получала пробиотические препараты, содержащие более двух штаммов бактерий каждый;
- 3-я группа не получала препараты с живыми пробиотическими бактериями, а получала другие симптоматические средства для лечения нарушений ЖКТ, например пеногасители и сорбенты.

Статистические методы. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные из индивидуальных карт стационарных больных вносились в единую базу в MS Excel. Значения количественных признаков представляли в форме среднего со стандартным отклонением ($M \pm SD$) в случае нормального распределения значений или медианы и квартилей (2,5% и 97,5%). Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Достоверность различий средних значений определяли с использованием t-критерия для независимых выборок в случае нормального распределения значений и с применением непараметрического критерия Тьюки в иных случаях. Качественные признаки представляли в форме доли пациентов со значением данного признака от общего числа пациентов с известным значением данного признака. Доверительный интервал для доли пациентов определяли по методу Wald. Значения частоты качественных признаков в группах сравнивались с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Достоверными считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. При множественных сравнениях учитывалась поправка Бонферрони. Анализ данных проводили в пакете программ R-Studio version 1.2.1335. Результаты представлены в соответствии со стандартом STROBE. В данной работе не было условий, способных существенным образом повлиять на выводы. В связи с ретроспективным характером исследования диагнозы или патологические состояния определялись по имеющимся в медицинской документации сведениям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для анализа данных по детям с функциональными нарушениями ЖКТ в исследование было включено 259 историй болезни детей раннего возраста, мальчиков и девочек поровну. Абсолютное большинство детей — 92% — получали грудное вскармливание, на смешанном питании и на сухих смесях находились 6% и 2% детей соответственно. Продолжительность симптоматики до обращения к врачу в среднем составляла $2,08 \pm 2,39$ сут, среднее время, в течение которого дети находились на амбулаторном наблюдении, — $8,89 \pm 4,48$ сут. Общая клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1.

Для оценки эффективности пробиотиков в комплексной терапии функциональных нарушений ЖКТ исследуемая когорта детей была систематизирована по составу принимаемых препаратов. Из общего числа пациентов, включенных в исследование, 37 младенцев получали пробиотики из группы лактобактерий, 28 — бифидобактерии, 110 — лакто- и бифидобактерии в комбинациях, 37 — препараты энтерококков, 6 — препараты сахаромыцетов и 41 младенец получал различные препараты для симптоматического лечения нарушений ЖКТ (табл. 2).

Наиболее частыми проявлениями нарушений со стороны ЖКТ были боли в животе, метеоризм, диарея и изменение консистенции стула (жидкий стул). У некоторых детей наблюдались атопические и аллергические реакции. Изменение продолжительности перечисленных симптомов рассматривалось в качестве основного показателя эффективности. Оценка эффективности различных пробиотиков представлена в таблице 3.

Оценка влияния характера питания на продолжительность симптомов, связанных с нарушением микробиоце-

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика детей раннего возраста с функциональными нарушениями ЖКТ
Table 1. Clinical and epidemiological characteristics of infants with functional gastrointestinal disorders

Характеристика Characteristics	Размер выборки (n)* Sampling size (n)*	Значение Indicator
Общее количество регистрационных карт / Total number of case report forms	259	-
Пол ребенка, %: / Gender, %: мужской / male женский / female	257	128 (50) 129 (50)
Возраст, лет / Age, y.o. (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	255	1,6±1,9 1,0
Вес, кг / Weight, kg (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	167	10,22±6,67, 8,5
Рост, см / Height, cm (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	158	76,96±22,62, 71,0
Индекс массы тела / Body mass index (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	155	15,61±1,97 15,88
Значения Шкалы Апгар / Apgar score (M±SD, медиана) / (M±SD, median)	250	7,70±0,68 8,0
Особенности течения беременности: (%) / Pregnancy characteristics (%): - без особенностей / no specific findings - угроза прерывания беременности / threatened miscarriage - на фоне ОРВИ / during SARS - на фоне токсикоза или гестоза / during toxicosis or gestosis - на фоне анемии / during anemia - обострения хронических заболеваний / exacerbations of chronic diseases	255	78 4 6 7,5 2,5 2
Продолжительность грудного вскармливания, мес. (M±SD, медиана) Breastfeeding duration, months (M±SD, median)	131	7,3±3,9, 6,0
Особенности питания: / Nutrition characteristics: - без особенностей (грудное вскармливание), % / no specific findings (breastfeeding), % - смешанное питание, % / mixed feeding, % - искусственное питание (сухие смеси), % / artificial nutrition (dry formula), %	259	92 6 2
Продолжительность заболевания до обращения к врачу, сут (M±SD, медиана) Disease duration before visit to the doctor, day (M±SD, median)	251	2,08±2,39 1,0
Симптомы заболевания (%): / disease signs (%): - слабость/вялость / fatigue/atonny - снижение активности/настроения / decreased activity/mood - приступы беспокойства и плача в дневное время / anxiety attacks and crying at daytime - приступы беспокойства и плача в ночное время / anxiety attacks and crying at night - снижение аппетита / отказ от еды / poor appetite/food refusal - снижение массы тела / отсутствие прибавки в весе / weight loss/no weight gain - рвота / vomiting - срыгивания/отрыжка / regurgitation/belching - боли в животе / abdominal pain - метеоризм/вздутие / flatulence/bloating - диарея / diarrhea - неоформленный стул / изменение характера стула / loose stool/change in bowel habit - сыпь на коже / skin rash - кожный зуд / itchy skin	-	12,0 15,4 19,7 20,5 21,6 3,1 15,1 17,0 21,6 37,1 29,3 47,1 11,2 2,7
Продолжительность амбулаторного наблюдения, сут (M±SD, медиана) / Duration of outpatient follow-up, day (M±SD, median)	251	8,89±4,48 2,0
Температура тела, °C (M±SD, медиана) Body temperature, °C (M±SD, median)	38	36,6±0,59 36,0
Общий анализ крови (M±SD): / Complete blood count (M±SD): - концентрация гемоглобина, г/л / Hb concentration, g/L - абсолютное количество эритроцитов, ×10 ¹² кл/л / red blood cells abs., 10 ¹² cells/L - абсолютное количество лейкоцитов, ×10 ⁹ кл/л / white blood cells abs., 10 ⁹ cells/L - скорость оседания эритроцитов, мм/ч / erythrocyte sedimentation rate, mm/hour - абсолютное количество тромбоцитов, ×10 ⁹ кл/л / platelets abs. 10 ⁹ cells/L	39	123,21±8,1 4,5±0,48 9,86±21,5 5,21±2,19 363,14±43,5

Таблица 1 (продолжение)

Table 1 (continuation)

Характеристика Characteristics	Размер выборки (n)* Sampling size (n)*	Значение Indicator
Общая продолжительность симптомов, сут (M±SD): Total duration of symptoms, day (M±SD):	118	
- температура / temperature		1,62±0,65
- слабость/вялость / fatigue / atony		2,06±0,66
- снижение активности/настроения / decreased activity/ mood		2,17±0,78
- приступы беспокойства и плача в дневное время / anxiety attacks and crying at daytime		2,85±0,6
- приступы беспокойства и плача в ночное время / anxiety attacks and crying at night		3,36±1,01
- снижение аппетита / отказ от еды / poor appetite/food refusal		2,49±1,54
- рвота / vomiting		1,50±1,23
- срыгивания/отрыжка / regurgitation/belching		2,38±1,12
- боли в животе / abdominal pain		2,24±1,05
- метеоризм/вздутие / flatulence/bloating		3,06±2,51
- диарея/ diarrhea, неоформленный стул / изменение характера стула loose stool/change in bowel habit		8,46±11,6
- сыпь на коже, зуд (медиана) / skin rash, itchy skin (median)		6,0 (1)
Максимальная продолжительность симптомов, сут (M±SD, медиана) Maximum duration of symptoms, day	118	7,49±12,34, 3,0

Примечание. * Уменьшение размера выборки по отдельным показателям свидетельствует о том, что данные показатели не отражены в ИРК.

Note. * A decrease in the sampling size in individual indicators indicates that these indicators were not filled in the CRF.

Таблица 2. Обзор фармакотерапевтических групп пробиотических препаратов и биологически активных добавок к пище, применяемых у детей раннего возраста

Table 2. Review of pharmacotherapeutic groups of probiotic medications and biologically active additives for infants

Группа препаратов Group of drugs	Состав препарата (или международное непатентованное наименование) Drug composition (or international nonproprietary name)	Коммерческие наименования Trade name	Код АТХ / фармакологическая группа ATC code / pharmacotherapeutic group	Размер выборки Sampling size (n=259)
Бифидобактерии Bifidobacterium (n=28)	<i>B. bifidum</i> <i>Bifidobacterium BB-12</i>	Бифидумбактерин Bifidumbacterin Бифидум / Bifidum Ливео малыш Liveo baby Пробифор® / Probifor®	A07FA Противодиарейные микроорганизмы / A07FA Antidiarrheal microorganisms Средства, нормализующие микрофлору кишечника / Agents that normalize the intestinal microflora	28
Лактобактерии Lactobacilli (n=37)	<i>L. acidophilus</i>	Аципол® / Acipol®	A07FA51 (Микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами) / A07FA51 (Lactic acid producing organisms, combinations)	22
	<i>L. acidophilus</i>	Нормофлорин-Л Normoflorin-L	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	3
	<i>L. reuteri</i>	БиоГая, Рела лайф BioGaia, Rela life	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	12
Лакто- и бифидобактерии в комбинациях Combination of Lactobacilli and Bifidobacterium (n=110)	<i>L. rhamnosus</i> <i>B. longum</i>	Аципол® малыш Acipol® baby	Другие БАДы / Other BAAs	11
	<i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. lactis ssp. Streptococcus thermophilus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>L. delbrueckii ssp. bulgaricus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. fermentum</i>	Бак-сет Форте Bac-Set forte	Другие БАДы / Other BAAs	49
	<i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i>	Примадофилус, капсулы/ порошок / Primadophilus, capsules/powder	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	22

Таблица 2 (продолжение)

Table 2 (continuation)

Группа препаратов Group of drugs	Состав препарата (или международное непатентованное наименование) Drug composition (or international nonproprietary name)	Коммерческие наименования Trade name	Код АТХ / фармакологическая группа ATC code / pharmacotherapeutic group	Размер выборки Sampling size (n=259)
Лакто- и бифидобактерии в комбинациях Combination of Lactobacilli and Bifidobacterium (n=110)	<i>Bifidobacterium animalis lactis</i> BB-12, <i>Streptococcus thermophilus</i> TH-4	Бифиформ® беби Biform® baby	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	20
	Другие пробиотики, содержащие <i>Lactobacillus</i> spp. Other probiotics containing <i>Lactobacillus</i> spp. <i>Bifidobacterium</i> spp.	Максилак® Бэби, Нормобакт Maxilac® Baby, Normobact	БАДы — пробиотики и пребиотики BAA — probiotics and prebiotics	8
Другие средства для лечения нарушений ЖКТ Other agents for the treatment of GI disorders (n=41)	Смектит диоктаэдрический / Dioctahedral smectite	Смекта, Неосмектин Smecta, Neosmectin	A07BC05 Диосмектит / A07BC05 Diosmectite Противодиарейные средства Antidiarrheal agents	11
	Растительные препараты, ферменты, сорбенты, антибиотики / Herbal preparations, enzymes, sorbents, antibiotics	Хофитол, Дюфалак, Панкреатин, Мотилиум, Энтеросгель, Энтерофурил и др. / Chophytol, Duphalac, Pancreatin, Motilium, Enterogel, Enterofuryl, etc.	–	22
	Беззародышевые водные субстраты продуктов обмена веществ: / Non-germinal hydrosubstrates of metabolic products: <i>Escherichia coli</i> DSM 4087, <i>Streptococcus faecalis</i> DSM 4086, <i>L. acidophilus</i> DSM 4149, <i>L. helveticus</i> 4183	Хилак форте / Hylak Forte	A07FA Противодиарейные микроорганизмы / A07FA Antidiarrheal microorganisms	14
Энтерококк в комбинациях Enterococcus spp. in combinations (n=37)	<i>B. longum</i> , <i>E. faecium</i>	Бифиформ® Biform®	A07FA Противодиарейные микроорганизмы / A07FA Antidiarrheal microorganisms Средства, нормализующие микрофлору кишечника / Agents that normalize the intestinal microflora	15
	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i> , <i>E. faecium</i>	Линекс®, капсулы Linex®, capsules	A07FA51 Микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами / A07FA51 Lactic acid producing organisms, combinations Средства, нормализующие микрофлору кишечника, в комбинациях Agents that normalize the intestinal microflora, combinations	22
Сахаромицеты Saccharomyces (n=6)	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Энтерол, капсулы/порошок Enterol, capsules/powder	A07FA02 Сахаромицеты <i>Boulardii</i> A07fA02 Saccharomycetes <i>Boulardii</i> Противодиарейные средства Antidiarrheal agents	6

ноза кишечника, представлена на рисунке 1. Показано, что у младенцев на искусственном питании продолжительность симптомов была достоверно больше ($p=0,0002$).

Оценка эффективности пробиотиков в комплексной терапии различных состояний, связанных с дисбактериозом, не показала значимых различий по продолжительности основных симптомов между младенцами, принимавшими различные группы пробиотиков и другие средства для терапии нарушений ЖКТ. Однако по общей максимальной продолжительности симптомов наи-

меньшее значение показали средства для лечения нарушений ЖКТ, не содержащие в своем составе пробиотических продуктов, продолжительность симптомов в этой группе отличалась от таковой в группе поликомпонентных пробиотических препаратов ($p=0,0031$), но не отличалась от таковой в группе одно- и двухкомпонентных пробиотических препаратов ($p=0,15$). При этом наблюдалась тенденция к различию между одно- и двухкомпонентными препаратами и поликомпонентными препаратами ($p=0,08$).

Таблица 3. Оценка эффективности применения пробиотиков в комплексной терапии у детей раннего возраста с нарушением микробиоценоза кишечника различной этиологии (данные представлены как M±SD / медиана / (n))
Table 3. Evaluation of probiotics efficacy in complex therapy of infants with impaired in-testinal microbio-cenosis of various etiologies (data presented as M±SD / Median / (n))

Группа препаратов Group of drugs	Продолжительность основных симптомов, связанных с нарушениями микробиоценоза, сут M±SD / медиана / (n) Duration of the main symptoms associated with dysbiosis, day MSD / Median / (n)				Общая продолжительность симптомов Total symptoms duration
	Боли в животе Abdominal pain	Диарея Diarrhea	Рвота Vomiting	Сыпь на коже Skin rash	
Другие средства для лечения нарушений ЖКТ / Other agents for the treatment of GI disorders (n=87)	2,5±0,7/ 2/ (19)	2,2±1,5/ 2/ (25)	1,3±1,3/ 1/ (19)	-	4,25±4,96/ 3/ (52)
Одно- и двухкомпонентные Single and two-component (n=238)	2,1±1,4/ 2/ (20)	1,9±1,2/ 1,5/ (24)	1,4±0,7/ 1/ (20)	19,9±26,56/ 10/ (16)	6,88±11,66/ 3/ (77)
Поликомпонентные / Multicomponent (n=375)	2,5±1,1/ 2/ (20)	2,7±2,7/ 1,5/ (27)	1,4±0,63/ 1/ (16)	23,7±20,7/ 15/ (17)	10,27±14,69/ 4/ (71)

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ретроспективного исследования показали разнообразие субъективных и объективных симптомов заболеваний, связанных с нарушением микробиоты кишечника и требующих применения пробиотиков у детей. При этом первостепенную роль играет тип питания ребенка. Так, в данном исследовании показано, что питание детей, включающее сухие смеси, значительно увеличивает продолжительность симптомов функциональных нарушений ЖКТ.

Известно, что тип кормления играет определяющую роль при формировании микробиоты кишечника младенцев. Так, в исследовании Bäckhed et al. показано, что при грудном вскармливании в микробиоте кишечника младенца преобладают бактерии рода *Bifidobacterium*. Также отмечается, что к возрасту 4 мес. в кишечной микробиоте младенцев на естественном вскармливании преобладают *Lactobacillus johnsonii*, *L. gasseri*, *L. paracasei*, *L. casei* и *B. longum*, тогда как у детей на искусственном вскармливании повышено содержание условно-патогенных бактерий: *Clostridium difficile*, *Granulicatella adiacens*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Bilophila wadsworthia* [17].

Последние исследования показывают терапевтическую эффективность пробиотиков при заболеваниях, ассоциированных с изменением микрофлоры и pH кишечника, при коликах у детей, находящихся преимущественно на грудном вскармливании [7]. Исследования свидетельствуют, что повышенная заселенность кишечника бактериями рода *Lactobacillus* и рода *Bifidobacterium* является фактором защиты от развития кишечных коликов и связанного с ними плача у младенцев [18]. Подобный защитный эффект может быть обусловлен тем, что бактерии *Lactobacillus* способны индуцировать экспрессию противовоспалительных генов [19], улучшая тем самым моторику кишечника, что в итоге ведет к снижению боли [20, 21]. Помимо этого, бактерии рода *Lactobacillus* и рода *Bifidobacterium* могут предотвращать развитие коликов посредством модуляции иммунного ответа [22]. Применение пробиотиков сокращает продолжительность плача у младенцев с коликами [23].

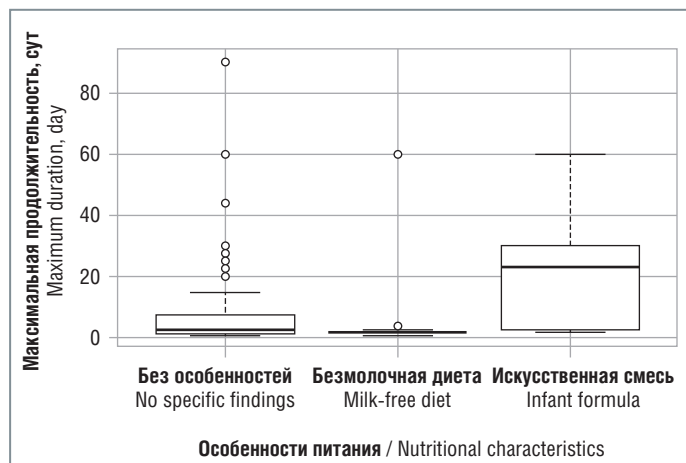


Рис. 1. Влияние особенностей питания на продолжительность симптомов, связанных с нарушением микробиоценоза кишечника различной этиологии у детей раннего возраста. Однофакторный дисперсионный анализ, F=8,7, p=0,0002

Fig. 1. Dietary characteristics effect on the duration of symptoms associated with impaired intestinal microbiocenosis of various etiologies in infants. Single-factor analysis of variance, F=8.7, p=0.0002

В функциональных нарушениях ЖКТ определенную роль играют ассоциированные со специфической микробиотой процессы альтерации кишечной моторики и состояния слизистой оболочки кишечника [24]. Это обуславливает необходимость проведения более специфической (таргетной) терапии детских коликов определенными видами пробиотиков, что подтверждается руководящими рекомендациями Всемирной организации гастроэнтерологов [1].

В настоящее время на фармацевтическом рынке наблюдается тенденция к формированию пула пробиотиков, содержащих широкий спектр штаммов микроорганизмов. Считается, что использование полиштаммовых пробиотиков ассоциировано с рядом преимуществ по сравнению с моноштаммовыми продуктами: 1) больший шанс на успех положительного воздействия пробиотика; 2) более широ-

кий спектр эффективности пробиотика; 3) создание условий для синергетического эффекта (повышение адгезивных свойств различных штаммов, создание благоприятной среды, снижение антагонизма эндогенной микробиоты). С другой стороны, негативным эффектом применения комплексных пробиотиков может стать явный антагонизм между комбинированными штаммами. Штаммы в таких пробиотических комплексах могут присутствовать в разном количестве, что с точки зрения контроля качества создает проблему адекватного учета количества жизнеспособных микроорганизмов на протяжении всего срока годности продукта [25].

Иногда применение пробиотиков не позволяет добиться эффективного результата проводимой терапии [26]. Это может быть связано с тем, что гетерогенность пробиотических бактерий для организма нового хозяина может служить препятствием к их включению в состав резидентной микрофлоры. Кроме того, отмечается рост числа побочных эффектов, особенно в сенсibilизированном организме, поскольку гетерогенная микробная масса препарата, а иногда и дополнительно включенные в его состав компоненты могут давать значительную антигенную нагрузку на организм [26].

В настоящее время изучается вопрос о возможности лабораторного прогнозирования результатов лечения пробиотиками. Известно, что пробиотические штаммы могут по-разному взаимодействовать с собственной микрофлорой кишечника. Известны механизмы, посредством которых пробиотические бактерии могут воздействовать на микробиоту человека. Эти механизмы включают: конкуренцию за питательные вещества в качестве субстратов для роста; биоconversion; производство субстратов (например, витаминов) для роста других бактерий; прямой антагонизм (с помощью бактериоцинов); конкуренцию за связывание с кишечной стенкой; улучшение барьерной функции; уменьшение воспаления; стимуляцию врожденного иммунного ответа (механизмы до конца не известны) [27]. Индивидуальный подбор монокомпонентных пробиотиков путем тестирования упрощает прогнозирование результатов лечения. В случае же с поликомпонентным пробиотиком результат лечения трудно прогнозировать, так как суммировать взаимодействие штаммов препарата с аутохтонной флорой практически невозможно. Кроме того, в одном препарате положительное действие одних штаммов может сочетаться с угнетающим действием других штаммов на собственную микрофлору пациента.

Помимо этого, пробиотики могут вырабатывать биогенные амины (гистамин, тирамин, 2-фенилэтиламин, путресцин, кадаверин), высокие количества которых вызывают головную боль, учащенное сердцебиение, рвоту, диарею, гипертензивные кризы и другие негативные эффекты [28]. При этом чем больше в пробиотическом препарате штаммов, продуцирующих биогенные амины, тем больше вероятность возникновения побочных эффектов, которые при этом не всегда можно связать с приемом пробиотиков, но которые вызывают дискомфорт.

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе сравнительной эффективности полиштаммовых и моноштаммовых пробиотиков было показано, что в большинстве случаев отдельные штаммы эквивалентны комбинациям [29]. Выбор подходящего пробиотика должен основываться не на количестве штаммов в продукте, а на результатах доказательных исследований препаратов.

Результаты нашего исследования согласуются с выводами, что одно- и двухкомпонентные пробиотики не уступают по эффективности и могут быть более предпочтительными по сравнению с комбинированными препаратами за счет тех недостатков у последних, которые перечислены выше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия пробиотиками обоснована при широком спектре нозологий. Постоянно расширяется применение данных препаратов, открываются новые их возможности в терапии различных заболеваний. Однако, как было показано в данном исследовании, необходим рациональный подход к назначению таргетной терапии пробиотиками. Поликомпонентные пробиотические препараты не всегда обладают преимуществами по сравнению с монокомпонентными. Более того, они имеют ряд недостатков, таких как избыточная антигенная нагрузка на слизистую ЖКТ, конкурентное взаимодействие штаммов. В связи с этим при назначении пробиотической терапии функциональных нарушений ЖКТ у детей раннего возраста предпочтение следует отдавать монокомпонентным препаратам. В настоящее время наиболее эффективными при терапии функциональных нарушений ЖКТ у младенцев и других нарушений, связанных с дисбактериозом, считаются пробиотики, содержащие бактерии *L. rhamnosus*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, а также *B. longum* и *B. animalis* [30].

Благодарность

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

Acknowledgement

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

Литература/References

1. WGO Global Guideline — Probiotics and prebiotics. (Electronic resource). URL: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics> (дата обращения: 10.09.2020).
2. Waikar Y. Infantile Colic: An Overview. *J Neonatal Pediatr.* 2018;4(1):1–3. DOI: 10.4172/2572-4983.1000153.
3. Григорьев К.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей первых месяцев жизни. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;101(1):74–9. [Grigoriev K.I. Functional gastrointestinal tract disorders in children of the first months of life. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2014;101(1):74–79 (in Russ.).]
4. Daelemans S., Peeters L., Hauser B., Vandenplas Y. Recent advances in understanding and managing infantile colic. *F1000Res.* 2018 Sep 7;7: F1000 Faculty Rev-1426. DOI: 10.12688/f1000research.14940.1.
5. Danielsson B., Hwang C.P. Treatment of infantile colic with surface active substance (simethicone). *Acta Paediatr Scand.* 1985;74(3):446–450. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1985.tb11001.x. PMID: 3890465.
6. Metcalf T.J., Irons T.G., Sher L.D., Young P.C. Simethicone in the treatment of infant colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics.* 1994;94(1):29–34.
7. Anabrees J., Indrio F., Paes B., Al Faleh K. Probiotics for infantile colic: a systematic review. *BMC Pediatr.* 2013;13:186. DOI: 10.1186/1471-2431-13-186.
8. Szajewska H., Dziechciarz P., Mrukowicz J. Meta-analysis: Smectite in the treatment of acute infectious diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Jan 15;23(2):217–227. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02760.x.

9. Guarino A., Ashkenazi S., Gendrel D. et al. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for pediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–152. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000375.
10. Savino F., Cresi F., Pautasso S. et al. Intestinal microflora in breastfed colicky and non-colicky infants. *Acta Paediatr.* 2004 Jun;93(6):825–829.
11. Lehtonen L., Korvenranta H., Eerola E. Intestinal microflora in colicky and noncolicky infants: bacterial cultures and gas-liquid chromatography. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994;19(3):310–314.
12. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Antagonistic effect of Lactobacillus strains against gas-producing coliforms isolated from colicky infants. *BMC Microbiol.* 2011;11:157. DOI: 10.1186/1471-2180-11-157.
13. Partty A., Luoto R., Kalliomaki M. et al. Effects of early prebiotic and probiotic supplementation on development of gut microbiota and fussing and crying in preterm infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2013;163(5):1272–7.e1–2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.05.035.
14. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Пре- и пробиотики в составе детских молочных смесей. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2011;3:20–24. [Zakharova I.N., Dmitrieva S.A. Pre- and probiotics in children's milk formula. *Pediatriya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum.* 2011;3:20–24 (in Russ.).]
15. Braegger C., Chmielewska A., Decsi T. et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):238–250. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181fb9e80.
16. Vendt N., Grünberg H., Tuure T. et al. Growth during the first 6 months of life in infants using formula enriched with Lactobacillus rhamnosus GG: Double-blind, randomized trial. *J Hum Nutr Diet.* 2006;19:51–58. DOI: /10.1111/j.1365-277X.2006.00660.x.
17. Bäckhed F., Roswall J., Peng Y. et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe.* 2015;17(6):852. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
18. Partty A., Kalliomaki M., Endo A. et al. Compositional development of Bifidobacterium and Lactobacillus microbiota is linked with crying and fussing in early infancy. *PLoS One.* 2012;7(3): e32495. DOI: 10.1371/journal.pone.0032495.
19. Van Baaren P., Troost F.J., Van Hemert S. et al. Differential NF-κB pathways induction by Lactobacillus plantarum in the duodenum of healthy humans correlating with immune tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(7):2371–2376. DOI: 10.1073/pnas.0809919106.
20. Verdu E.F. Probiotics effects on gastrointestinal function: Beyond the gut? *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(5):477–480. DOI: j1365-2982.2009.01297.x.
21. Chichlowski M., Rudolph C. Visceral pain and gastrointestinal microbiome. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(2):172–181. DOI: /10.5056/jnm15025.
22. Probiotics: Living medicines in health Maintenance and disease prevention. (Electronic resource). URL: https://www.researchgate.net/publication/286032106_Probiotics_Living_medicines_in_health_Maintenance_and_disease_prevention (дата обращения: 21.07.2020).
23. Ong T.G., Gordon M., Banks S.S. et al. Probiotics to prevent infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3): CD012473. DOI: 10.1002/14651858.CD012473.pub2.
24. Беляева И.А. Пробиотические добавки для коррекции младенческих коликов: перспективы использования. Эффективная фармакотерапия. 2015;14:14–18. [Belyaeva I.A. Probiotic supplements for infantile colic correction: prospects of use. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2015;14:14–18 (in Russ.).]
25. Ouwehand A.C., Invernici M.M., Furlaneto F.A.C., Messoro M.R. Effectiveness of Multistrain Versus Single-strain Probiotics: Current Status and Recommendations for the Future. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52 Suppl 1, Proceedings from the 9th Probiotics, Prebiotics and New Foods, Nutraceuticals and Botanicals for Nutrition & Human and Microbiota Health Meeting, held in Rome, Italy from September 10 to 12. 2017:S35–S40. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001052.
26. Грачева Н.М., Партии О.С. Метаболические пробиотики: перспективы применения в клинике. *Фарматека.* 2007;2:39–42. [Gracheva N.M., Partii O.S. Metabolic probiotics: prospects for use in the clinic. *Farmateka.* 2007;2:39–42 (in Russ.).]
27. Khalighi A., Behdani R., Kouhestani S. Probiotics: A Comprehensive Review of Their Classification, Mode of Action and Role in Human Nutrition. In: *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health.* InTech; 2016. (Electronic resource). URL: <http://www.intechopen.com/books/probiotics-and-prebiotics-in-human-nutrition-and-health/probiotics-a-comprehensive-review-of-their-classification-mode-of-action-and-role-in-human-nutrition> (дата обращения: 01.06. 2020).
28. Barbieri F., Montanari C., Gardini F., Tabanelli G. Biogenic Amine Production by Lactic Acid Bacteria: A Review. *Foods.* 2019;8(1):17. DOI: 10.3390/foods8010017.
29. McFarland L.V. Efficacy of Single-Strain Probiotics Versus Multi-Strain Mixtures: Systematic Review of Strain and Disease Specificity. *Dig Dis Sci.* 2020;(0123456789). (Electronic resource). URL: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06244-z> (дата обращения: 06.01.2020).
30. Tintore M., Colome G., Santas J., Espadaler J. Gut Microbiota Dysbiosis and Role of Probiotics in Infant Colic. *Arch Clin Microbiol.* 2017;08(04):1–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Блохин Борис Моисеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4762-5975.

Прохорова Анастасия Дмитриевна — ассистент кафедры поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9028-7791.

Лобушкова Ирина Павловна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2690-676X.

Суондукова Алия Сагитовна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4369-4300.

Гордиенко Галина Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2966-6696.

Стешин Вадим Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2279-2577.

Кагирова Зарема Руслановна — ассистент кафедры поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-9002-7909.

Мирзоев Тахир Ханафиевич — к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-3126-2380.

Мельникова Марина Анатольевна — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической и неонатологической педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5342-622X.

Антипова Надежда Владимировна — ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6950-2584.

Контактная информация: Блохин Борис Моисеевич, e-mail: blokhinb@gmail.com. **Конфликт интересов отсутствует.**

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Статья поступила 14.09.2020, поступила после рецензирования 05.10.2020, принята в печать 19.10.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Boris M. Blokhin — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4762-5975.

Anastasia D. Prokhorova — Assistant Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9028-7791.

Irina P. Lobushkova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2690-676X.

Aliya S. Suyundukova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4369-4300.

Galina I. Gordiyenko — Cand. of Sci. (Med.), Associate

Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2966-6696.

Vadim Yu. Steshin — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2279-2577.

Zarema R. Kagirova — Assistant Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9002-7909.

Takhir Kh. Mirzoev — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3126-2380.

Marina A. Melnikova — Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5342-622X.

Nadezhda V. Antipova — Assistant Professor of the Department of Outpatient and Emergency Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6950-2584.

Contact information: Boris M. Blokhin, e-mail: blokhinb@gmail.com. **There is no conflict of interest. Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **Received 14.09.2020, revised 05.10.2020, accepted 19.10.2020.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325

Роль обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатра

Л.С. Старостина

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

РЕЗЮМЕ

Впервые важная роль витаминов в работе организма была описана еще в 1880 г. российским ученым, педиатром Н.И. Луниным. С тех пор изучению влияния витаминов на организм и их роли в различных процессах уделяется большое внимание врачей, биологов и других специалистов. В 2017 г. Союзом педиатров России была разработана «Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России», основанная на мониторинге состояния питания детского населения. Коррекция поливитаминовой недостаточности должна быть направлена не только на дополнительный прием недостающих веществ, но и на улучшение их всасывания, а также синтез витаминов в организме. Основная масса витаминно-минеральных комплексов (ВМК) содержит рекомендованные дозы наиболее необходимых витаминов и микроэлементов. Но не все компоненты ВМК могут всасываться в полной мере, т. к. довольно часто у пациентов с поливитаминовой недостаточностью имеются и проблемы с микробиотой кишечника, что снижает доступность содержащихся в ВМК ингредиентов. Данная статья посвящена вопросам целесообразности дополнительного приема витаминов, их роли в организме и проявлениям дефицита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, профилактика, витамины, микроэлементы, макроэлементы, микронутриенты, гармоничное развитие, иммунитет, микробиота, бифидобактерии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Старостина Л.С. Роль обеспеченности детей витаминами и минеральными веществами с позиции педиатра. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):319–324. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325.

Vitamin and mineral supply in children: a pediatrician's view

L.S. Starostina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The important role of vitamins for bodily functions was described for the first time by Russian pediatrician N.I. Lunin as early as in 1880. Since then, doctors, biologists, researchers, and other experts have focused on the effects of vitamins on human body and their role in various processes. In 2017, the Union of Pediatricians of Russia has developed "National program of the optimization of vitamin and mineral supply of Russian children" based on the monitoring of child nutrition. Treatment of multivitamin deficiency involves additional intake of missing substances as well as the improvement of their absorption and their synthesis in human body. The vast majority of vitamin and mineral supplements contain daily-recommended amounts of essential vitamins and microelements. However, not all substances are completely absorbed since patients with multivitamin deficiency often have gut microbiome abnormalities resulting in poor availability of supplemented vitamins and minerals. This paper discusses the rationale of additional vitamins, their role in bodily functions, and signs of vitamin deficiency.

KEYWORDS: children, prevention, vitamins, microelements, macroelements, micronutrients, harmonious development, immunity, microbiota, Bifidobacterium.

FOR CITATION: Starostina L.S. Vitamin and mineral supply in children: a pediatrician's view. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):319–324. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-319-325.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в детском возрасте происходят интенсивный рост и напряженные обменные процессы, что и определяет высокую потребность организма ребенка как в витаминах, так и в минеральных веществах. Несмотря на отсутствие дефицита свежих овощей и фруктов, у 80–90% населения России обнаруживается дефицит витамина С, у 40–60% — снижены уровни витаминов А, В₁, В₂, у 30–40% детей наблюдается дефицит железа и кальция, у 70–80% — дефицит йода. Многочисленные исследования, проводимые в различных регионах совместно с Институтом питания, показали, что за последние годы обеспеченность витаминами населения России существенно ухуд-

шилась. Также отмечено, что у российских детей дефицит витаминов имеет характер полигиповитаминоза и является круглогодичным, т. е. без улучшения в летние месяцы. Нарушая обмен веществ, дефицит витаминов способствует снижению иммунитета, отрицательно сказывается на физическом и психическом развитии ребенка, повышает частоту и усугубляет тяжесть хронических заболеваний [1–7].

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ВИТАМИНОВ

Витамины относятся к незаменимым пищевым веществам. Они необходимы для нормального обмена веществ, роста и развития организма, защиты от вредных факторов

внешней среды, надежного обеспечения всех жизненных функций. Организм человека не синтезирует витамины и должен получать их в готовом виде в тех количествах, которые соответствуют физиологической потребности организма. Не являясь строительной и энергетической основой, витамины служат катализатором биохимических реакций. Они выступают как коферменты различных энзимов, участвующих в регуляции углеводного, белкового, жирового и минерального обмена. Даже в очень малых дозах витамины проявляют высокую биологическую активность, поддерживают рост и регенерацию тканей, принимают участие в репродуктивной функции, обеспечивают иммунную реактивность организма, поддерживают нормальную работоспособность всех органов и тканей. Отсутствие или недостаток витаминов обуславливает нарушение этих процессов и приводит к развитию различных патологий [4].

Часть витаминов, такие как жирорастворимые (группы А, D, E, K) и водорастворимые витамины (группы В и С), поступают в организм человека с пищей. Некоторые из них (например, витамин К, некоторые витамины группы В) синтезируются нормальной микрофлорой толстой кишки, а затем всасываются в кровь. В организме человека витамины синтезируются из родственных по химическому составу органических веществ (витамин А — из каротина, витамин D — из стероидов в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей), но это количество не может восполнить всех наших потребностей.

Многие из водорастворимых витаминов (исключая витамин В₁₂) не имеют депо в организме, поэтому без их восполнения возникает недостаток, быстро переходящий в дефицит. Жирорастворимые витамины (в частности, А и D), напротив, имеют особенность кумулироваться в тканях организма [4, 8–10].

Основные функции витаминов хорошо известны.

- ♦ Витамин А (ретинол): регулирует нормальный рост организма, участвует в образовании зрительных пигментов и обеспечивает адаптацию глаз к свету различной интенсивности. При его недостаточности развиваются гемералопия («куриная слепота» — снижение остроты зрения в сумерках) и ксерофтальмия (сухость глаз). Участвуя в обмене фосфора, образовании холестерина, ретинол противодействует токсичности витамина D.

- ♦ Витамин D (кальциферол): регулирует обмен кальция и фосфора, обеспечивая процессы костеобразования.

- ♦ Витамин С (аскорбиновая кислота): обеспечивает нормальный рост, способствуя образованию проколлагена и переходу его в коллаген; участвует в окислении аминокислот ароматического ряда; способствует ферментативному превращению фолиевой кислоты. При его недостаточности наблюдается повышенная утомляемость, нарушение сна (сонливость или бессонница). Известное заболевание цинга при длительном авитаминозе С сопровождается и недостаточностью витамина Р.

- ♦ Витамин В₁ (тиамин): участвует в качестве коэнзима в реакциях углеводного обмена, окислительном декарбоксилировании альфа-кетокислот, что имеет значение для деятельности центральной нервной системы (ЦНС) и коры головного мозга; участвует в передаче нервного возбуждения.

- ♦ Витамин В₂ (рибофлавин): участвует в окислительном фосфорилировании и окислении жирных кислот, влияет на рост, обеспечивает световое и цветовое зрение. При

его недостаточности наблюдается воспаление слизистой оболочки полости рта — стоматит.

- ♦ Витамин В₃ (никотиновая кислота, РР): входит в состав коэнзима А, принимает активное участие в обмене веществ, в переносе электронов водорода, обеспечивает нормальный рост. При его недостаточности развиваются заболевания нервной системы (параличи, невриты), а при авитаминозе — пеллагра.

- ♦ Витамин В₅ (пантотеновая кислота): участвует в синтезе кофермента А, обмене жирных кислот и стероидов, процессе ацетилирования.

- ♦ Витамин В₆ (пиридоксин): является коферментом многих трансаминаз и декарбоксилаз, участвует в азотистом обмене, синтезе серотонина и гамма-аминомасляной кислоты, обмене жиров.

- ♦ Витамин В₉ (фолиевая кислота): участвует в обмене одноуглеродных соединений, синтезе нуклеиновых кислот, влияет на гемопоэз.

- ♦ Витамин В₁₂ (цианокобаламин) участвует в переносе метильных групп, синтезе метионина и нуклеиновых кислот, влияет на гемопоэз [10–14].

Проявления дефицита витаминов

В разные годы проводились исследования обеспеченности витаминами детского населения в различных регионах России, и все они свидетельствуют о широком распространении гиповитаминозных состояний, обусловленных недостаточным потреблением одновременно нескольких витаминов. Так, при обследовании школьников г. Москвы недостаток витамина С (по его уровню в крови) был обнаружен у 38%, В₃ — у 79%, В₆ — у 64%, Е — у 22%, бета-каротина — у 84%, достигая по некоторым показателям дефицита. Аналогичные данные получены при обследовании детей дошкольного и школьного возраста из Екатеринбургa, Казани, Уфы, Норильска, а также Брянской, Тульской областей и других регионов [15–17].

Изолированные и клинически манифестные гиповитаминозы, такие как цинга, болезнь бери-бери, пеллагра и др., в настоящее время встречаются редко. Однако дефицит витаминов и/или минеральных элементов может приводить к развитию других специфических болезней как проявлений гиповитаминозов или дисэлементозов. Большинство этих патологических состояний описаны в доступной медицинской литературе [10, 16, 18, 19]. В настоящее время гораздо более известны и распространены такие гиповитаминозы, как макроцитарная (пернициозная) гиперхромная анемия (дефицит витамина В₁₂), геморрагическая болезнь новорожденных (дефицит витамина К), рахит (дефицит витамина D).

В современных условиях на практике встречаются уже не дефицит или гиповитаминоз одного витамина, а гиповитаминозные состояния — снижение запасов нескольких витаминов в организме, что ведет к возникновению ряда микросимптомов витаминной недостаточности. Еще чаще встречается доклиническая стадия дефицита витаминов, т. е. субнормальная обеспеченность витаминами (биохимическая форма витаминной недостаточности), проявляющаяся нарушением метаболических реакций, в которых участвует тот или иной витамин. Например, довольно часто встречаются жалобы родителей на повышенную утомляемость или возбудимость ребенка, плаксивость, снижение аппетита, нарушения сна и т. д. В ряде случаев

при обследовании как дефицит нескольких витаминов являются снижение в крови уровня гемоглобина и эритроцитов, различные изменения кожных покровов и слизистых оболочек, снижение остроты зрения, нарушения функционального желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

В последние годы появляются данные о том, что поли- и олигогиповитаминозы могут вызывать снижение умственных способностей, задержку нервно-психического и интеллектуального развития детей. Считается, что наибольшее влияние на процессы запоминания, усвоения, переработки информации, память и внимание оказывает достаточный уровень витаминов группы В (пиридоксина и цианокобаламина). Опубликованы исследования, в которых выявлено влияние регулярного приема витаминов на когнитивные функции, а, в частности, тиамин — и на когнитивные функции, и на настроение [10, 16, 18, 20]. Детские неврологи и неонатологи встречаются с так называемыми «пиридоксин-зависимыми судорогами» (пароксизмы, вызванные недостатком витамина В₆). В проведенных в течение последних лет исследованиях установлена связь между дефицитом витамина D и снижением способности к обучению, запоминанию и алекситимией (затруднением в описании собственных эмоций и эмоций других людей) [11, 18, 20, 21].

В международной базе данных библиотеки Cochrane накоплены систематические обзоры, свидетельствующие о значении для нормального функционирования ЦНС целого ряда микронутриентов: кальция, фосфора, магния, натрия, калия, меди, хрома, йода, железа и др. Психическое, эмоциональное развитие детей, двигательные способности, а также состояние нервной системы и формирование когнитивных функций в значительной степени зависят от микронутриентов, называемых эссенциальными (незаменимыми): йода, железа, цинка, селена. В частности, дефицит йода в период внутриутробного развития способствует нарушению формирования мозговых структур плода. По данным Г.А. Герасимова, в большинстве российских регионов сохраняется дефицит йода [22]. Недостаточное поступление йода с пищей приводит к снижению функциональной активности щитовидной железы, что отрицательно влияет не только на формирование ЦНС и процессы высшей нервной деятельности в детском возрасте, но и на функции ЦНС и интеллект взрослых людей. При адекватном восполнении йододефицита коэффициент интеллекта у детей повышается [18, 21, 22].

При недостаточности в организме железа нарушается функциональное состояние головного мозга из-за снижения снабжения клеток мозга кислородом и снижения активности ферментов тканевого дыхания, что проявляется отклонениями в поведении детей. Описано также отрицательное действие железodefицита на когнитивную сферу, которое выражается в нарушении синтеза и метаболизма нейромедиаторов (дофамина, серотонина, катехоламинов), синтеза миелина и других веществ, необходимых для поддержания активной работы ЦНС. Дефицит железа проявляется изменениями эмоциональной сферы детей — преобладанием у них плохого настроения, снижением игровой активности, раздражительностью, плаксивостью. Они позже начинают говорить, ходить, овладевать навыками общения [23].

Многочисленные исследования, проводившиеся во многих странах мира в течение длительного времени, убедительно подтвердили неблагоприятные воздействия недостатка железа у детей более старшего возраста: раз-

витие быстрой утомляемости, снижение эмоционального тонуса, ослабление концентрации внимания, ухудшение других когнитивных функций, ограничение социальных контактов, склонность к ссорам со сверстниками, снижение успеваемости в школе. Многими авторами подчеркивается один из аспектов детской психоневрологии — роль микронутриентов в противостоянии острым и хроническим стрессам различного генеза [15, 16, 18, 21]. Детские неврологи, назначая витаминные и/или минеральные препараты, отдают предпочтение комплексным препаратам при широком спектре заболеваний ЦНС (синдром дефицита внимания с гиперактивностью и др.), а также при соматоневрологической патологии [16, 19, 21]. В неонатальной неврологии те или иные витамины с профилактической или терапевтической целью применяются практически при всех видах нарушений, т. к. именно витамины и минеральные вещества — это те микронутриенты, которые обеспечивают функционирование нервной, эндокринной, иммунной и других систем [18].

Проблема дефицита витаминов и/или минеральных веществ у детей остается актуальной и в настоящее время. Поэтому необходимые детям витамины и минеральные вещества следует дотировать в зависимости от возрастных потребностей организма [11, 15]. Для восполнения алиментарного дефицита микронутриентов должны использоваться витаминно-минеральные комплексы (ВМК), направленные на улучшение качественного и количественного состава рациона питания, а также на алиментарную профилактику нарушений со стороны ЦНС и оптимизацию психомоторного, эмоционального и психологического развития детей [11, 18].

В многочисленных исследованиях показано, что ежедневный недостаток в пище витаминов, минеральных элементов, а также других биологически активных веществ уже в раннем детском возрасте способствует развитию хронических заболеваний [24–26], в частности, снижается активность иммунной системы и сопротивляемость организма неблагоприятным факторам окружающей среды, а также нарушаются обменные процессы. Как следствие, со временем формируется полисистемная патология, достаточно быстро приобретающая хронический характер. Ухудшение состояния здоровья детской популяции на фоне нерационального питания выявляется на этапе профилактических осмотров и лабораторно-инструментальных методов исследования, когда активные симптомы и жалобы еще не сформировались. Однако уже при внешнем осмотре у детей и подростков можно выявить такие проявления, как сухость кожных покровов и слизистых оболочек, тусклость и ломкость ногтей и волос, кровоточивость десен, быстрая утомляемость, снижение памяти и школьной успеваемости, нарушения сна, снижение остроты зрения вдаль после занятий и работы за компьютером (спазм аккомодации и/или ангиоспазм), нарушение функции ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата (нарушение осанки) и др. [7, 10, 14].

Причины столь массовой поливитаминовой недостаточности можно условно разделить на внешние и внутренние.

1. Внешние причины гиповитаминозов:

- недостаточное содержание витаминов в пище (при неправильной обработке и/или неправильном хранении пищевых продуктов, сезонном дефиците);
- несбалансированный рацион питания (например, отсутствие овощей и фруктов при избытке углеводов);

- неучтенная потребность в том или ином витамине (например, при белковой диете возрастает потребность в витамине В₆);
 - социальные причины: урбанизация, религиозные запреты, употребление рафинированной пищи.
2. Внутренние причины гиповитаминозов:
- физиологическая повышенная потребность в витаминах (активный рост, беременность, тяжелый физический или умственный труд, спорт);
 - длительные тяжелые инфекционные заболевания, а также период выздоровления;
 - нарушения всасывания витаминов при заболеваниях ЖКТ, глистные инвазии;
 - генетические дефекты некоторых ферментативных систем (например, витамин-D-резистентный рахит) и др. [4, 13, 24].

Как уже упоминалось, обычно наблюдается дефицит сразу нескольких витаминов и микроэлементов, что усложняет клиническую картину и затрудняет диагностику. Предполагается, что субклинический дефицит витаминов лежит в основе многих хронических недугов, дисфункций, склонности к инфекциям, т. к. витаминам принадлежит значительная роль в обеспечении адекватного иммунного ответа, функционировании систем метаболизма ксенобиотиков, а также в формировании антиоксидантного потенциала организма, что имеет большое значение в поддержании устойчивости к факторам внешней среды [24].

Роль микрофлоры кишечника в усвоении микронутриентов и поддержании здоровья человека

Уже неоднократно упоминалось, что усвоение витаминов и микроэлементов напрямую зависит от состояния ЖКТ, который играет немаловажную роль в синтезе некоторых витаминов, и заболевания ЖКТ вносят свой вклад в развитие гиповитаминозов.

Многочисленные исследования связывают развитие различных заболеваний с изменениями микрофлоры кишечника. Бифидобактерии доминируют в огромном бактериальном сообществе кишечника здоровых детей, тогда как в зрелом возрасте уровень их содержания ниже, но относительно стабилен. При рождении уровень бифидобактерий самый высокий. Изменения в кишечной микробной колонизации в раннем детском возрасте могут привести к иммунной дисрегуляции, а в дальнейшем к высокой восприимчивости к заболеваниям [25].

Кишечная микробиота — это динамичная система, которая ежедневно перестраивается в соответствии с пищевым рационом. Микробиота как детей, так и взрослых имеет важное значение для пищеварения, она должна быть способна снабжать организм метаболическими предшественниками, биологически активными веществами, которые не присутствуют в рационе и не производятся самим организмом. Здоровая микробиота кишечника может модулировать метаболизм человеческого организма. Следовательно, при измененном составе микробиоты могут возникать различные нарушения обмена веществ [25–27].

Известно, что формирование микрофлоры кишечника ребенка происходит в основном на первом году жизни. В дальнейшем под воздействием генетических факторов, а также в зависимости от состояния ЖКТ и питания происходит формирование уже взрослого микробиоценоза,

который приобретает индивидуальные черты, сохраняя стабильность [28].

Кроме метаболической (переваривание пищевых продуктов, синтез новых веществ) функции, воздействующей на весь организм человека, здоровый кишечник выполняет и другие жизненно важные функции. Защитная функция обусловлена укреплением межклеточных соединений, увеличением синтеза муцина, что в свою очередь приводит к регенерации эпителия кишечника и укреплению кишечного барьера. Иммуногенная функция заключается в регуляции иммунного ответа и формировании иммуногенной толерантности. Изменение или нарушение этих важных функций происходит вследствие нарушения или изменения становления биоценоза кишечника.

Микробиота оказывает значительное влияние на обменные процессы, т. к. принимает участие в расщеплении и продукции необходимых органических субстанций, подстраиваясь под индивидуальные особенности всего организма. Так, например, ферменты не способны переваривать пищевые волокна, в то время как кишечная микрофлора расщепляет растительные полисахариды, обеспечивая тем самым всасывание сахаров и поступление их в печень, что в свою очередь усиливает процессы липогенеза в печени. В случае преобладания в рационе жиров уменьшается количество бифидобактерий, что изменяет и нарушает состав микрофлоры кишечника. И наоборот, уменьшение количества жиров и увеличение количества углеводов будет способствовать росту бифидобактерий и, как следствие, укреплять кишечный барьер и снижать уровень эндотоксинов и провоспалительных цитокинов [29].

В проведенных исследованиях было подтверждено, что развитие аллергических и аутоиммунных заболеваний зависит от колонизации кишечника, особенно на раннем этапе формирования микробиоты. В проспективном исследовании M. Kalliomaki et al. было показано, что с учетом роли кишечной микробиоты в энергетическом обмене ожирение и аллергия также могут быть включены в ряд «болезней цивилизации» [30]. Известно, что ожирение сопровождается хроническим слабовыраженным воспалением и инсулинорезистентностью. Существующие в настоящее время способы нормализации микрофлоры кишечника (применение пробиотиков и пребиотиков) могут дать обнадеживающие результаты в профилактике и лечении ожирения. Таким образом, становится понятной важность формирования и поддержания нормальной микрофлоры кишечника в профилактике таких «болезней цивилизации», как ожирение, аллергия и др. [26, 27, 31, 32].

Одной из групп риска по развитию гиповитаминозов являются дети с аллергическими заболеваниями, они, как правило, испытывают значительный дефицит витаминов, в частности дети с пищевой аллергией. Одним из основных методов лечения пищевой аллергии является элиминационная (с исключением продуктов-аллергенов) диета, которая оказывает положительное влияние на течение болезни, но не обеспечивает суточной потребности ребенка в витаминах. Кроме того, в клинической практике встречается и необоснованное исключение многих пищевых продуктов из рациона детей с пищевой аллергией. Недостаток витаминов и микроэлементов, в свою очередь, может усиливать кожные и респираторные проявления аллергии, ослаблять иммунные реакции организма на проникновение чужеродного белка и уменьшать скорость выработки антител для борьбы с инфекцией. Гиповитаминозы также

значительно снижают защитные системы организма, подавляя реакции специфической и неспецифической резистентности [17]. Большинство детей с аллергическими заболеваниями страдают дисбиозом, при котором нарушается усвоение витаминов, поступающих с пищей, а также эндогенный синтез витаминов группы В, что усугубляет проявления гиповитаминоза. В связи с этим коррекция недостаточности витаминов и микроэлементов приобретает особую актуальность [11, 13, 17, 33].

ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МИКРОНУТРИЕНТОВ

Учитывая, что полигиповитаминоз сочетается с дефицитом одного или нескольких биоэлементов, весьма сложно скорректировать его только путем диеты [7, 8, 9]. Наиболее эффективным средством улучшения витаминно-минерального статуса детей является дополнительный прием ВМК или прием комбинации витаминных и минеральных комплексов в виде отдельных препаратов. Одним из перспективных направлений в этой области являются биологически активные добавки и продукты функционального питания.

В 2017 г. Союзом педиатров России была разработана «Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России», основанная на мониторинге состояния питания детского населения. Программа направлена на профилактику алиментарно-зависимых состояний с помощью ВМК и поддержку отечественного производства обогащенных эссенциальными микронутриентами продуктов детского питания [1, 9, 11, 17, 33, 34].

Таким образом, коррекция поливитаминной недостаточности должна включать не только дополнительный прием недостающих веществ, но и улучшать их всасывание, а также обеспечивать синтез витаминов в организме.

Основная масса ВМК содержит рекомендованные дозы наиболее необходимых витаминов и микроэлементов. Но не все компоненты могут всасываться в полной мере, т. к. довольно часто у пациентов с поливитаминной недостаточностью имеют место и нарушения микробиоты кишечника, что снижает доступность применяемых в ВМК ингредиентов.

В настоящее время на российском рынке представлен ВМК в комбинации с пробиотиком БиоТопфи Детские витаминки. Являясь пищевой добавкой, БиоТопфи содержит полный набор витаминов в соответствии с возрастными потребностями ребенка, а также ряд минеральных веществ, дефицит которых наиболее часто обнаруживается [10, 15, 16]. В его состав в оптимальной дозировке входят витамины группы В, А, С, D, Е, эссенциальные микроэлементы, играющие важную роль в жизнедеятельности как растущего организма, так и взрослого человека, такие как кальций, йод, железо [20, 22, 23].

Кроме того, в состав БиоТопфи Детские витаминки входят *Bifidobacterium lactis*, которые оказывают положительное влияние на микробиоту кишечника. Это, в свою очередь, улучшает всасывание витаминов и минералов, укрепляет сопротивляемость организма инфекциям, обеспечивает профилактику ожирения. Данный ВМК рекомендован детям с 3 лет, как имеющим нарушения здоровья, так и здоровым — в качестве профилактического средства. Известно, что срок хранения пробиотиков достаточно ко-

роткий. Липидная фракция масла какао обеспечивает надежную защиту для пробиотических микроорганизмов, сохраняя их жизнеспособность и стабильность при хранении продукта и повышая устойчивость к агрессивной среде ЖКТ [35–38].

Несомненным преимуществом, которое по достоинству будет оценено детьми, является форма выпуска данного ВМК — в виде шоколадного батончика, что позволяет заменять более традиционные формы выпуска ВМК в виде капсул и таблеток с большей приверженностью приему.

Назначение ВМК в комбинации с пробиотиком создаст благоприятный фон для более эффективного лечения основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основная тактика в педиатрии направлена на профилактику, поскольку своевременно начатая витаминотерапия помогает предотвратить развитие витаминдефицитных состояний и их последствия. Нужно помнить, что прием ВМК необходим не только детям с уже имеющимися нарушениями здоровья, но и здоровым детям в течение всего года, независимо от сезонного употребления фруктов и ягод. Оптимальным вариантом будет прием ВМК совместно с пребиотиками, пробиотиками и бифидобактериями, что улучшит состояние микробиоты кишечника, обеспечит профилактику и лечение различных заболеваний (ожирения, сахарного диабета, аллергии и др.).

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Бауш Хелс» за предоставленную информацию о продукте БиоТопфи Детские витаминки.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC “Bausch Health” for the information on BioTofee Children’s vitamins.

Литература

1. Прахин Е.И., Одинцова М.В., Акимова Н.С. Сравнительная характеристика использования поливитаминно-микрорелементных комплексов в профилактической педиатрии. Вопросы детской диетологии. 2005;3(5):27–32.
2. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н. Обеспеченность витаминами детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения в разных регионах (Московская область, г. Екатеринбург). Педиатр. 2017;8(5):49–53. DOI: 10.17816/PEd8549-53.
3. Лундина Г.В., Репецкая М.Н., Торопова Е.А., Головина В.В. Современные аспекты питания детей раннего возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8):41–44.
4. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Дмитриева Ю.А. Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста. Вопросы современной педиатрии. 2014;13(4):63–69. DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1086.
5. Шарманов Т.Ш., Салханова А.Б., Датхабаева Г.К. Сравнительная характеристика фактического питания детей в возрасте 9–10 лет. Вопросы питания. 2018;87(6):28–41.
6. Мартинчик А.Н., Батуринов А.К., Кешабянц Э.Э. и др. Анализ фактического питания детей и подростков в России в возрасте от 3 до 19 лет. Вопросы питания. 2017;86(4):50–60.
7. Поляшова А.С. Влияние отдельных нутриентов на развитие умственных способностей и сохранение остроты зрения у детей дошкольного и школьного возраста. Вопросы современной педиатрии. 2012;11(4):153–157. DOI: 10.15690/vsp.v11i4.376.
8. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы. Вопросы детской диетологии. 2012;10(5):31–44.

9. Файзуллина Р.А., Закирова А.М. Значение витаминно-минеральных комплексов в педиатрии. Вестник современной клинической медицины. 2016;9(2):97–103. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).97-103.
10. Бентон Д. Микроэлементы, познание и поведение, проблемы в детстве. Европейский журнал по питанию. 2008;47(3):38–50.
11. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). Союз педиатров России. М.: ПедиатрЪ; 2017.
12. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
13. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников И.Л. и др. Витамины и микроэлементы в практике врача-педиатра. РМЖ. 2004;12(1):48–55.
14. Косенко И.М. Микронутриенты и здоровье детей. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(6):179–185.
15. Витамины в нейрорпедиатрии как антистрессорные факторы. Справочное пособие для врачей. Под ред. В.М. Студеникина. М.; 2006.
16. Студеникин В.М., Спиричев В.Б., Самсонова Т.В. и др. Влияние дополнительной витаминизации на заболеваемость и когнитивные функции у детей. Вопросы детской диетологии. 2009;7(3):32–37.
17. Алексеева А.А. Применение витаминов в педиатрической практике. Педиатрическая фармакология. 2009; 6(1):75–80.
18. Яйленко А.А. Роль макро- и микронутриентов в профилактике и коррекции когнитивных расстройств у детей. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020;19(1):216–226.
19. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика — новые направления в нутрициологии в постнатальный период. Вопросы детской диетологии. 2012;1:44–52.
20. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018.
21. Коррекция когнитивных нарушений у детей и подростков. Методические рекомендации департамента здравоохранения г. Москвы. 2016.
22. Герасимов Г.А. Йодный дефицит в странах Восточной Европы и Азии — состояние проблемы в 2003 г. Клиническая тиреология. 2003;1(3):5–13.
23. Qasem W.A., Friel J.K. An overview of iron in term breastfed infants. Clinical Medical Insights Pediatr. 2015;9:79–84. DOI: 10.4137/CMPed.S26572.
24. Ревякина В.А., Моносова О.Ю., Шарапова К.Г. Влияние витаминно-минеральных комплексов на течение аллергических заболеваний у детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2011;3:31–36.
25. Романчук П.И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота. Бюллетень науки и практики. 2020;6(2):67–110. DOI: 10.33619/2414-2948/51.
26. Donovan S.M. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how and which? J Ped Gastroenterol Nutr. 2011;52(6):648–650. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821e2799.
27. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. Nature. 2011;474:327–336. DOI: 10.1038/nature10213.
28. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. Nature. 2006;444(7122):1022–1023. DOI: 10.1038/4441022a.
29. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes. 2007;56(7):1761–1772. DOI: 10.2337/db06-1491.
30. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am J Clin Nutr. 2008;87(3):534–538. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.534.
31. Корниенко Е.А. Современные представления о взаимосвязи ожирения и кишечной микробиоты. Педиатр. 2013;4(3):3–14. DOI: 10.17816/PEd433-14.
32. Di Baise J.K., Zhang H., Crowell M.D. et al. Gut micro-biota and its relationship with obesity. Mayo Clin Proc. 2008;83(4):460–469. DOI: 10.4065/83.4.460.
33. Ковригина Е.С., Панков Д.Д., Ключникова И.В. Применение витаминно-минерального комплекса с разной курсовой длительностью у часто болеющих детей в условиях дневного стационара. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012;91(6):122–128.
34. Коденцова В.М., Громова О.А., Макарова С.Г. Микронутриенты в питании детей и применение витаминно-минеральных комплексов. Педиатрическая фармакология. 2015;12(5):537–542. DOI: 10.15690/pf.v12i5.1455.
35. Klindt-Toldam S., Larsen S., Saaby L. et al. Survival of Lactobacillus acidophilus NCFM® and Bifidobacterium lactis HN019 encapsulated in chocolate during in vitro simulated passage of the upper gastrointestinal tract. LWT — Food Science and Technology. 2016;74:404–410. DOI: 10.1016/j.lwt.2016.07.053.
36. Landuyt A. Tipping the balance in favour of chocolate. Why chocolate is proving an ideal carrier for probiotics. Agro Food Industry Hi-Tech. 2009;20(3):40–42.
37. Yonejima Y., Hisa K., Kawaguchi M. et al. Lactic acid bacteria-containing chocolate as a practical probiotic product with increased acid tolerance. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology. 2015;4:773–777. DOI: 10.1016/j.bcab.2015.09.001.
38. Laličić-Petronijević J., Popov-Raljić J., Obradović D. et al. Viability of probiotic strains Lactobacillus acidophilus NCFM® and Bifidobacterium lactis HN019 and their impact on sensory and rheological properties of milk and dark chocolates during storage for 180 days. Journal of Functional Foods. 2015;15:541–550. DOI:10.1016/j.jff.2015.03.046.

References

1. Prakhin E.I., Odintsovo M.V., Akimov N.S. Comparative characteristics of the use of multivitamins of trace element complexes in preventive Pediatrics. Voprosy detskoy diyetologii. 2005;3(5):27–32 (in Russ.).
2. Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Leonenko S.N. providing vitamins to children attending preschool educational institutions in various regions (Moscow region, Yekaterinburg). Pediatr. 2017;8(5):49–53 (in Russ.). DOI: 10.17816/PEd8549-53.
3. Lundina G.V., Repetskaya M.N., Toropova E.A., Golovina V.V. Modern aspects of early childhood nutrition. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2018;156(8):41–44 (in Russ.).
4. Zakharova I.N., Sugyan N.G., Dmitrieva Yu.A. Micronutrient deficiency in preschool children. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2014;13(4):63–69 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v13i4.1086.
5. Sharmanov T.Sh., Salkhanova A.B., Dathabaeva G.K. Comparative characteristics of the actual nutrition of children aged 9–10 years. Voprosy pitaniya. 2018;87(6):28–41 (in Russ.).
6. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E. et al. Analysis of the actual nutrition of children and adolescents in Russia aged 3 to 19 years. Voprosy pitaniya. 2017;86(4):50–60 (in Russ.).
7. Polyashova A.S. The Influence of individual nutrients on the development of mental abilities and the preservation of visual acuity in children of preschool and school age. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2012;11(4):153–157 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v11i4.376.
8. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-enriched food products in nutrition of children: background, problems and prospects. Voprosy detskoy diyetologii. 2012;10(5):31–44 (in Russ.).
9. Faizullina R.A., Zakirova A.M. The Importance of vitamin-mineral complexes in Pediatrics. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2016;9(2):97–103 (in Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(2).97-103.
10. Benton D. Evropeyskiy zhurnal po pitaniyu. Yevropeyskiy zhurnal po pitaniyu. 2008;47(3):38–50 (in Russ.).
11. The National Program for Optimization of Vitamin and Mineral Resources for Children of Russia (and the use of vitamin and vitamin-mineral complexes and fortified products in pediatric practice). М.: Педиатр; 2017 (in Russ.).
12. Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro- and microelements. М.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
13. Kоровина N.A., Zakharova I.N., Zaplatnikov I.L. et al. Vitamins and microelements in the practice of a pediatrician. RMJ. 2004;12(1):48–55 (in Russ.).
14. Kosenko I. M. Micronutrients and children's health. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2011;10(6):179–185 (in Russ.).
15. Vitamins in neuropediatrics as antistress factors. Reference manual for doctors. Ed. V.M. Studenikin. М.; 2006 (in Russ.).
16. Studenikin V.M., Spirichev V.B., Samsonova T.V. et al. Influence of supplementary vitamins donation on morbidity and cognitive functions in children. Voprosy detskoy diyetologii. 2009;7(3):32–37 (in Russ.).
17. Alekseeva A.A. application of vitamins in pediatric practice. Pediatr. 2009;6(1):75–80 (in Russ.).

18. Yaylenko A.A. Role of Macro- and Micronutrients in the Prevention and Correction of Cognitive Disorders in Children. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2020;19(1):216–226 (in Russ.).
19. Novikov P.V. Novikov P.V. Nutrigenetics and Nutrigenomics — New Directions in Nutriciology in the Postgenomic Period. *Voprosy detskoj dietologii*. 2012;1:44–52 (in Russ.).
20. The national program of vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction. M.: Pediatrician; 2018 (in Russ.).
21. Correction of cognitive impairment in children and adolescents. Methodical recommendations of the Moscow Department of Health. 2016 (in Russ.).
22. Gerasimov G.A. Iodine deficiency in Eastern Europe and Asia — state of the problem in 2003. *Klinicheskaya tireoidologiya*. 2003;1(3):5–13 (in Russ.).
23. Qasem W.A., Friel J.K. An overview of iron in term breastfed infants. *Clinical Medical Insights Pediatr*. 2015;9:79–84. DOI: 10.4137/CMPed.S26572.
24. Revyakina V.A., Monosova O.Yu., Sharapova K.G. Influence of vitamin and mineral complexes on the course of allergic diseases in children. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2011;3:31–36 (in Russ.).
25. Romanchuk P.I. Age and microbiota: epigenetic and dietary protection, endothelial and vascular rehabilitation, new managed healthy microbiota. *Byulleten' nauki i praktiki*. 2020;6(2):67–110 (in Russ.). DOI: 10.33619/2414-2948/51.
26. Donovan S.M. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how and which? *J Ped Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):648–650. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821e2799.
27. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W. et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. 2011;474:327–336. DOI: 10.1038/nature10213.
28. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006;444(7122):1022–1023. DOI: 10.1038/4441022a.
29. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A. et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. DOI: 10.2337/db06-1491.
30. Kalliomaki M., Collado M.C., Salminen S., Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):534–538. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.534.
31. Kornienko E.A. Modern concepts of the relationship between obesity and intestinal microbiota. *Pediatr*. 2013;4(3):3–14 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED433-14.
32. Di Baise J.K., Zhang H., Crowell M.D. et al. Gut microbiota and its relationship with obesity. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):460–469. DOI: 10.4065/83.4.460.
33. Kovrigina E.S., Pankov D.D., Klyuchnikova I.V. Application of vitamin-mineral complex with a different course duration in sickly children in a day hospital. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2012;91(6):122–128 (in Russ.).
34. Kodentsova V.M., Gromova O.A., Makarova S.G. Micronutrients in Children's Diets and Use of Vitamin/Mineral Complexes. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2015;12(5):537–542 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v12i5.1455.
35. Klindt-Toldam S., Larsen S., Saaby L. et al. Survival of *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium lactis* HN019 encapsulated in chocolate during in vitro simulated passage of the upper gastrointestinal tract. *LWT — Food Science and Technology*. 2016;74:404–410. DOI: 10.1016/j.lwt.2016.07.053.
36. Landuyt A. Tipping the balance in favour of chocolate. Why chocolate is proving an ideal carrier for probiotics. *Agro Food Industry Hi-Tech*. 2009;20(3):40–42.
37. Yonejima Y., Hisa K., Kawaguchi M. et al. Lactic acid bacteria-containing chocolate as a practical probiotic product with increased acid tolerance. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2015;4:773–777. DOI: 10.1016/j.bcab.2015.09.001.
38. Laličić-Petronijević J., Popov-Raljić J., Obradović D. et al. Viability of probiotic strains *Lactobacillus acidophilus* NCFM® and *Bifidobacterium lactis* HN019 and their impact on sensory and rheological properties of milk and dark chocolates during storage for 180 days. *Journal of Functional Foods*. 2015;15:541–550. DOI:10.1016/j.jff.2015.03.046.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Старостина Лада Сергеевна — к.м.н., педиатр, пульмонолог, неонатолог Университетской детской клинической больницы, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья детей им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-4320-0454.

Контактная информация: Старостина Лада Сергеевна, e-mail: starostina-ls@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.04.2020, поступила после рецензирования 13.05.2020, принята в печать 29.05.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Lada S. Starostina — *Cand. of Sci. (Med.)*, pediatrician, pulmonologist, neonatologist of the Children's Clinical University Hospital, Associate Professor of the Department of Children Diseases of N.F. Filatov Clinical Institute for Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4320-0454.

Contact information: Lada S. Starostina, e-mail: starostina-ls@yandex.ru. **Financial Disclosure:** the author has not a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 21.04.2020, revised 13.05.2020, accepted 29.05.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335

Актуальные вопросы лечения внутриклеточных инфекций у детей

М.С. Савенкова^{1,2}, М.П. Савенков¹¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены вопросы фармакодинамики, клинической эффективности и безопасности антибиотиков из группы макролидов. Обсуждаются вопросы развития резистентности микроорганизмов к макролидам. В ряде исследований *in vivo* и *in vitro* на клеточных и животных моделях установлено, что макролиды обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами. Наличие у макролидов данных эффектов может быть особенно актуально в период подъема заболеваемости гриппом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Известно, что тяжесть течения вирусных инфекций связана с усиленным высвобождением провоспалительных цитокинов. Макролиды, ослабляя избыточную продукцию цитокинов, изменяют весь каскад воспалительной реакции. Кроме того, макролиды могут влиять на активность фагоцитов, изменяя их функцию (включая хемотаксис, фагоцитоз), уничтожая бактерии и вирусы. Ранее сообщалось, что макролиды, в частности кларитромицин, могут вмешиваться в цикл репликации вируса гриппа, ингибируя его продукцию путем внутриклеточного протеолиза гемагглютинина. Одним из часто назначаемых препаратов данной группы является кларитромицин. В обзоре обобщены литературные данные, а также представлены материалы собственных клинических наблюдений лечения детей с внутриклеточными инфекциями, возбудителями которых являются *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, с применением кларитромицина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макролиды, кларитромицин, внутриклеточные инфекции, дети, антибактериальная терапия.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Савенкова М.С., Савенков М.П. Актуальные вопросы лечения внутриклеточных инфекций у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):326–335. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335.

Topical issues concerning treatment of intracellular bacterial pathogens in children

M.S. Savenkova^{1,2}, M.P. Savenkov¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article considers the issues of pharmacodynamics, clinical efficacy and safety of macrolide antibiotics. It also discusses the development of microorganisms resistance to macrolides. A number of studies *in vivo* and *in vitro* on various cellular and animal models have shown that macrolides have anti-inflammatory and immunomodulatory effects. The presence of these effects in macrolides may be especially relevant during the period of increasing incidence of influenza and the new COVID-19 coronavirus infection. It is known that the severity of viral infections is associated with the release of proinflammatory cytokines. Macrolides change the entire inflammatory response cascade by weakening the excess production of cytokines. Besides, macrolides can affect the activity of phagocytes, changing their function, including chemotaxis, phagocytosis, destroying bacteria and viruses. Earlier it was reported that macrolides (in particular, clarithromycin) can interfere with the replication cycle of the influenza virus, thus leading to its production inhibition by intracellular proteolysis of hemagglutinin. One of the commonly prescribed drugs in this group is clarithromycin. The article summarizes the literature data and presents the materials of our own clinical observations on the clarithromycin treatment of children with intracellular bacterial pathogens, the causative agents of which are *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae*.

KEYWORDS: macrolides, clarithromycin, intracellular bacterial pathogens, children, antibacterial therapy.**FOR CITATION:** Savenkova M.S., Savenkov M.P. Topical issues concerning treatment of intracellular bacterial pathogens in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):326–335. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-326-335.

ВВЕДЕНИЕ

В 2020 г. здравоохранение столкнулось с проблемой новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2. У пациентов с COVID-19 были обнаружены и другие сопутствующие респираторные инфекции [1, 2]. Согласно данным Управления Роспотребнадзора по г. Москве («Динамика инфекционной

и паразитарной заболеваемости населения Москвы за январь — июнь 2020 года», документ № 02–03/01–00369–02 от 08.07.2020) наблюдается рост заболеваемости вирусными пневмониями в 1400 раз: в 2020 г. зарегистрировано 91 455 случаев, тогда как за такой же период в 2019 г. — лишь 65 случаев. Одновременно за этот же период увеличилось количество микоплазменных пневмоний

(951 случай в 2020 г. против 210 случаев в 2019 г.) и хламидийных пневмоний (294 случая в 2020 г. против 48 случаев в 2019 г.).

В период подъема заболеваемости гриппом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19 остро встал вопрос о выборе антибактериальных препаратов. Одной из рассматриваемых групп антибиотиков стали макролиды.

ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОВ ГРУППЫ МАКРОЛИДОВ

Важная веха в изучении макролидов начиная с 1980-х гг. была связана с диагностикой внутриклеточных возбудителей и активным выбором антибиотиков этой группы как основных препаратов в борьбе с внутриклеточными инфекциями. Высокую чувствительность к макролидам проявляют стрептококки, пневмококки, стафилококки, гонококки, хламидии, микоплазмы, легионеллы. Умеренной активностью обладают макролиды в отношении *Helicobacter pylori*, боррелий, некоторых видов микобактерий, токсоплазм, анаэробов, *Haemophilus influenzae*. Устойчивы к макролидам метициллин-резистентные штаммы стафилококков, *Enterococcus faecium*, грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Mycobacteria tuberculosis*. Активность макролидов связана с наличием макроциклического лактонного кольца, к которому присоединены один или несколько дезоксисахаров, обычно кладиноза и дезозамин. Химическая классификация предполагает разделение макролидов на 3 группы в зависимости от числа атомов углерода в лактонном кольце — 14-, 15- и 16-членные, причем 15-членные правильнее называть азазидами, так как в кольцо азитромицина включен атом азота (рис. 1).

Макролиды обладают хорошей антимикробной активностью и способностью проникать в ткани, что обуславливает особенности их назначения. Макролиды обладают бактериостатическим действием. Однако в высоких концентрациях, превышающих минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в 2–4 раза, макролиды могут оказывать бактерицид-

ное действие, особенно в стадии роста микроорганизма. В случае сочетанных вирусных и бактериальных инфекций на практике макролиды комбинируют с противовирусными препаратами и другими антибиотиками. При некоторых хронических заболеваниях, обусловленных синегнойными возбудителями, добавление макролида одновременно с антисевдомонадными антибиотиками может быть более эффективным, чем использование одного антибиотика [3].

Механизм действия макролидов состоит в связывании 50S-субъединицей рибосом бактериальной клетки, в результате чего нарушаются процессы транслокации/транспептидации, преждевременно отщепляется растущая тРНК-полипептидная цепочка, и таким образом прекращается сборка белковой молекулы [4].

Помимо типичного антибактериального эффекта макролиды обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА МАКРОЛИДОВ

В 2012 г. J.-Y. Min et al. провели поиск публикаций в базе данных PubMed, используя комбинации ключевых слов, включающие «макролиды» и «инфекция дыхательных путей» [5]. Авторы установили, что, по данным доклинических исследований *in vitro* и *in vivo* и клинических исследований, макролиды могут быть эффективны при различных респираторных вирусных инфекциях, в т. ч. обусловленных респираторно-синтициальным вирусом (РСВ), риновирусом, аденовирусом, метапневмовирусом, вирусами гриппа и парагриппа. Макролиды подавляют пролонгированную воспалительную реакцию, уменьшают секрецию слизи в дыхательных путях, ингибируют бактериальную адгезию и формирование биопленок [6–8]. Вирусы являются мощными индукторами цитокинов и хемокинов, таких как фактор некроза опухолей-α (tumor necrosis factor α, TNF-α), интерфероны (interferon, IFN) IFN-α, IFN-β, IFN-γ, интерлейкины (interleukin, IL) IL-6, IL-1, IL-8, макрофагальный воспалительный белок-1, монокин, индуцируемый IFN-γ, интерферон-γ-индуцируемый белок-10, моноцитарный хе-



Рис. 1. Химическая классификация макролидов

Fig. 1. Chemical classification of macrolides

моаттрактантный белок-1, хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при их активации [5, 9–11].

Известно, что тяжесть течения вирусных инфекций связана с интенсивностью высвобождения провоспалительных цитокинов и развитием клинических синдромов, в т. ч. фатальных, таких как острый респираторный дистресс-синдром, сопровождающийся кровоизлияниями в альвеолярную ткань, реактивным гемофагоцитозом и отеком легких. Макролиды, ослабляя избыточную продукцию цитокинов, изменяют весь каскад воспалительной реакции. Кроме того, они могут влиять на активность фагоцитов, изменяя их функцию (хемотаксис, фагоцитоз), уничтожая бактерии и вирусы. Ранее сообщалось, что макролиды, в частности кларитромицин, могут вмешиваться в цикл репликации вируса гриппа, ингибируя его размножение путем внутриклеточного протеолиза гемагглютинина [12, 13].

На сегодняшний день кларитромицин и азитромицин — два антибиотика, которые были предложены не только в России, но и в разных странах мира для лечения пневмонии, обусловленной SARS-CoV-2. В России во время эпидемии COVID-19 на основании результатов лечения больных было опубликовано семь версий «Временных методических рекомендаций: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» у взрослых и две версии у детей, вторая: «Методические рекомендации: Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 от 03.07.2020». Согласно данным рекомендациям наряду с обследованием ребенка на SARS-CoV и MERS-CoV следует исключить ряд вирусных инфекций, таких как грипп, парагрипп, аденовирусная инфекция, РСВ-инфекция, риновирусная инфекция, метапневмовирусная инфекция, а также вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* и другими бактериальными агентами, которые могут вызывать пневмонии [14]. В частности, относительно детей в методических рекомендациях сказано, что «для решения вопроса о необходимости назначения противомикробных средств следует ориентироваться на динамику клинических симптомов в сочетании с маркерами воспаления, отдавая предпочтение (там, где это возможно) пероральным формам препаратов. Пероральные формы амоксициллина (в т. ч. защищенного) являются препаратами выбора при типичных (пневмококковых) пневмониях, а макролиды — при атипичных (микоплазменных)» [14]. В последней, 7-й версии рекомендаций для взрослых речь идет о комбинированном назначении антибиотиков: «Пациентам в тяжелом состоянии (в ОПИТ) рекомендована комбинированная терапия: защищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения (ЦС III) в комбинации с азитромицином или кларитромицином в/в» [15].

Кларитромицин: фармакология, клиническая эффективность и безопасность

Кларитромицин представляет собой метилированное основание эритромицина. Благодаря своей химической структуре кларитромицин — наиболее устойчивый к гидролизу в кислой среде макролид. Особенности химической структуры кларитромицина позволяют снизить осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта [16]. Кларитромицин и его основной метаболит 14-гидроксикларитромицин быстро проникают в ткани и жидкости организма, при этом их концентрация в тканях обычно в несколько раз выше, чем

в сыворотке крови. Кларитромицин метаболизируется в системе цитохрома P450 3A (CYP3A) [17].

Кларитромицин проявляет высокую активность в отношении широкого ряда аэробных и анаэробных, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. МПК кларитромицина для большинства возбудителей меньше, чем МПК эритромицина.

Как *in vitro*, так и в клинической практике доказана активность кларитромицина в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *H. influenzae*, *H. parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, микобактерии *avium*-комплекса. Кларитромицин *in vitro* проявляет активность в отношении большинства штаммов следующих микроорганизмов: *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus spp. группы C, F и G*, *Streptococcus viridans*, *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus niger*, *Propionibacterium acnes*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium leprae*, *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *Campylobacter jejuni*. В то же время *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.* и другие не ферментирующие лактозу грамотрицательные микроорганизмы невосприимчивы к действию кларитромицина [18]. Противовоспалительное действие кларитромицина при вентилятор-ассоциированной пневмонии изучалось на мышах. Известно, что искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с использованием повышенного давления связана с повреждением легких. Однако у мышей, получавших кларитромицин, после проведения ИВЛ развилось только незначительное повреждение легких, тогда как у мышей, получавших левофлоксацин, зарегистрировали более выраженные структурные изменения [19].

Показаниями к применению кларитромицина являются инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами: инфекции верхних и нижних дыхательных путей и ЛОР-органов, инфекции кожи и мягких тканей. Кларитромицин рекомендован в качестве препарата первого выбора при лечении острого отита, синусита, бронхита, внебольничной пневмонии, поскольку хорошо проникает в очаг воспаления [20]. Особо следует подчеркнуть способность кларитромицина разрушать микробные биопленки, которые наряду с тканями хозяина способны колонизировать различные медицинские устройства небиологической природы, например, катетеры, протезы, кохлеарные имплантаты [21].

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАРИТРОМИЦИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХЛАМИДИЯМИ И МИКОПЛАЗМАМИ

Хламидии имеют уникальный, отличный от остальных бактерий цикл развития. Эти облигатные внутриклеточные паразиты существуют за счет энергии клеток хозяина. По современным представлениям хламидии имеют сходный химический состав, общий родоспецифический антиген. Хламидии имеют две формы существования: внеклеточную — элементарные тельца (ЭТ), морфологически зрелые клетки размером 0,2–0,6 мкм, и внутриклеточную — ретикулярные тельца (РТ). Существование хламидий в двух формах объясняет развитие как острых форм инфекции, так и протекающих латентно. Попадая в организм хозяина, ЭТ начинают размножаться, появляются множественные РТ. После проникновения ЭТ в клетку и выхода из нее

клетка разрушается, и в таком случае развивается местная воспалительная реакция. Хламидии могут покинуть клетку и без повреждения клеточной стенки — путем экзоцитоза, при этом возможно бессимптомное течение инфекции. Полный цикл развития хламидий занимает 48–72 ч.

Микоплазмы — факультативные мембранные паразиты, чрезвычайно требовательные к условиям культивирования. Они обладают разнообразными факторами патогенности. Наиболее изучена *M. pneumoniae*, обладающая токсическим действием [22].

Хламидиоз — системное инфекционное заболевание, проявляющееся морфологическими, клиническими и функциональными нарушениями со стороны дыхательной системы и других органов-мишеней, сопровождающееся развитием специфической иммунной реакции. Хламидийная инфекция может протекать в двух формах: респираторной и внелегочной (лимфадениты, артриты, миокардиты и т. д.).

Нами накоплен 30-летний опыт лечения детей с различными формами хламидийной и микоплазменной инфекций. Одним из характерных симптомов при хламидийной инфекции является конъюнктивит (рис. 2).

Еще одним характерным симптомом внутриклеточных инфекций является лимфаденопатия (рис. 3).

При ультразвуковом обследовании у детей наиболее часто проявляет себя шейная группа лимфоузлов. Увеличение лимфоузлов подмышечной группы может быть как односторонним, так и двусторонним (рис. 4).

Наиболее часто хламидийная и микоплазменная инфекции поражают различные участки респираторного тракта и проявляются в виде назофарингита, ларингита, обструктивного ларинготрахеита (синдром крупа), бронхита (с обструкцией и без обструкции), трахеита, пневмонии, бронхиальной астмы (БА) (рис. 5) [22, 23].

Для микоплазменной инфекции более характерны пневмония (61,3%) и бронхит (32,6%), тогда как хламидийная инфекция протекает в различных формах: от крупа (обструктивного ларингита, 15,4%) до пневмонии (31,7%).

Нередко вызванные внутриклеточными возбудителями заболевания протекают в смешанной форме (например, пневмония и артрит одновременно). Кроме того, возможно развитие микст-инфекций, вызванных хламидиями или микоплазмами и другими возбудителями, например герпесвирусами. На рисунке 6 представлены результаты комплексного серологического обследования пациентов с микоплазменной пневмонией, у которых наиболее часто встречались инфекции, вызванные сочетанием микоплазм с хламидиями и микоплазм с вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типа.

Нами был описан клинический случай тяжелой левосторонней деструктивной пневмонии у мальчика 6 лет. В течение 5 дней ребенок получал лечение амбулаторно, однако состояние ухудшалось, сохранялась лихорадка. Пациент был госпитализирован, на 8-й день от начала заболевания была выполнена плевральная пункция, проведена торакоскопия в 5-м межреберье. В плевральной полости был выявлен выраженный воспалительный процесс с наложением фибрина. На основании результатов комплексного лабораторно-инструментального обследования был поставлен диагноз: «Левосторонняя деструктивная пневмония. Этиология: *M. pneumoniae*, вирус герпеса 1-го, 2-го типа. Пиофиброторакс, пневмоторакс» (рис. 7). Было выполнено дренирование левой плевральной поло-

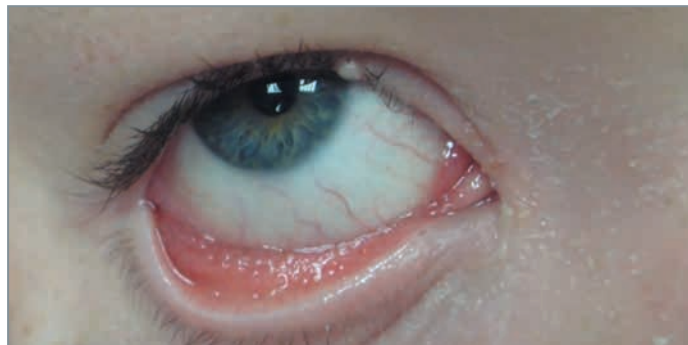


Рис. 2. Конъюнктивит (шероховатость нижнего века из-за увеличенных фолликулов, а также шелушение вокруг ресниц и глаз) — характерный клинический симптом хламидийной инфекции (фото из собственного архива авторов)

Fig. 2. Conjunctivitis (roughness of the lower eyelid) due to enlarged follicles, as well as flaky sites around the eyelashes and eyes are a characteristic clinical sign (from the author's archive)

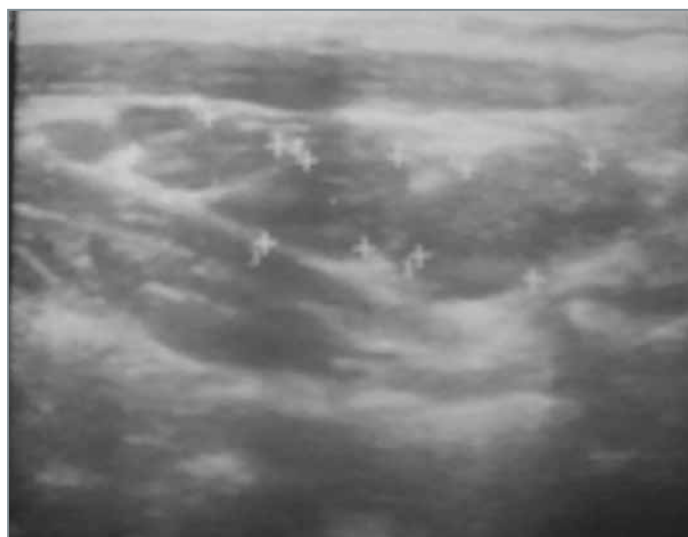


Рис. 3. Лимфаденит хламидийной этиологии (лимфоузлы шеи) (фото из собственного архива авторов)

Fig. 3. Cervical lymphadenitis of chlamydial ethiology (from the author's archive)



Рис. 4. Правосторонний подмышечный лимфаденит (фото из собственного архива авторов)

Fig. 4. Axillary lymphadenitis on the right side (from the author's archive)

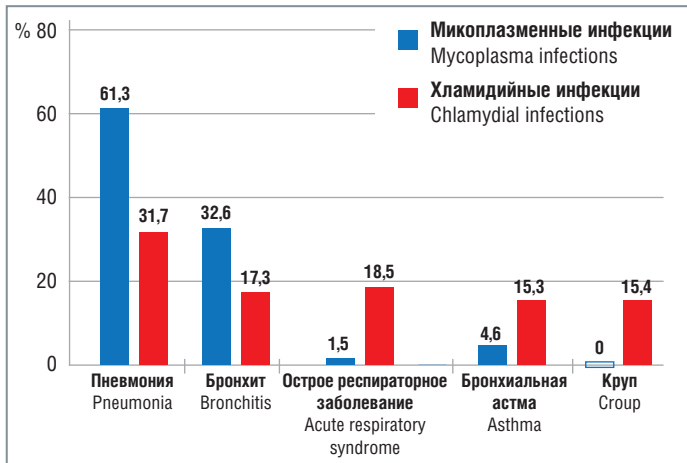


Рис. 5. Распределение пациентов с хламидийной (n=249) и микоплазменной (n=129) инфекцией по клиническим формам заболевания [23]

Fig. 5. Distribution of children with chlamydial (n=249) and mycoplasma (n=129) infections by clinical forms of the disease [23]

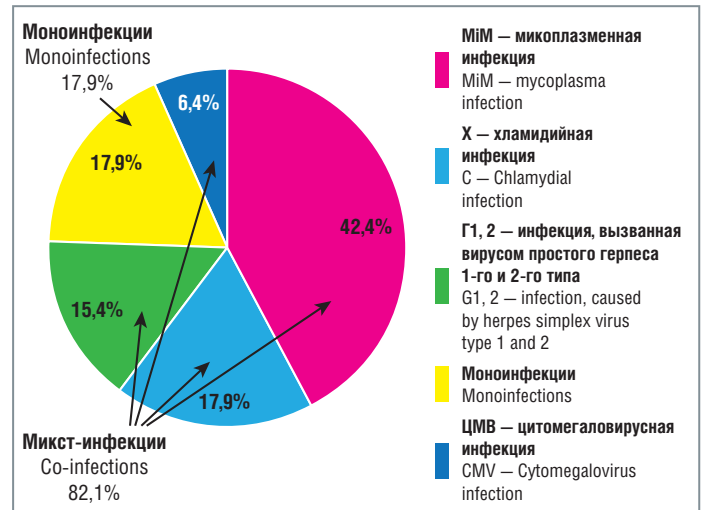
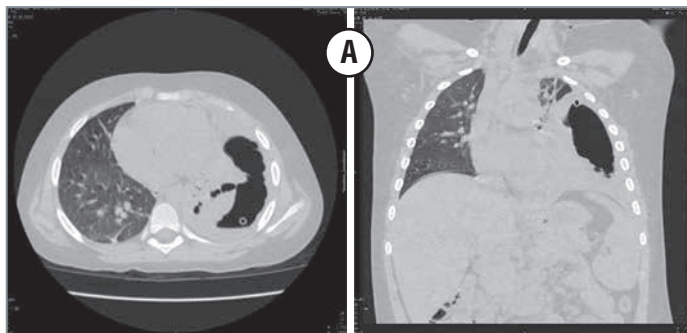
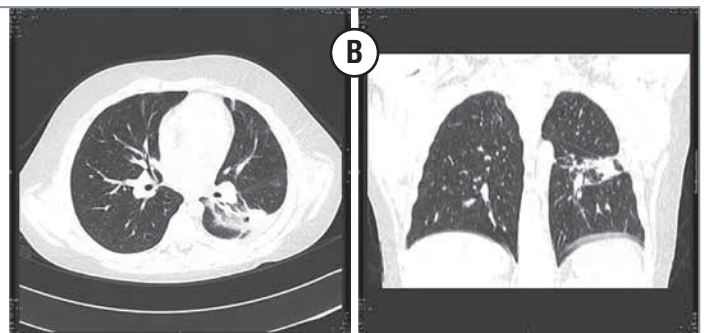


Рис. 6. Результаты серологического обследования детей с микоплазменной пневмонией (n=82) [22]

Fig. 6. Serological tests results of children with mycoplasma pneumoniae (n=82) [22]



А) Диагноз: левосторонняя деструктивная пневмония. Этиология: *M. pneumoniae*, вирус герпеса 1-го, 2-го типа. Пиофибропневмоторакс, пневмоторакс. Состояние после плеврального дренирования (фото из собственного архива авторов).
A) Diagnosis: left-sided necrotizing pneumonia. Etiology: *M. pneumoniae*, herpesvirus type 1 and 2. Pyo-fibrothorax, pneumothorax. Condition after pleural drainage (from the author's archive).



В) Результаты обследования в динамике, через 1 год после выздоровления (фото из собственного архива авторов).
B) Dynamic CT results 1 year after recovery (from the author's archive).

Рис. 7. Компьютерная томограмма грудной клетки в динамике у пациента 6 лет

Fig. 7. Dynamic CT of the chest in a 6-year-old patient

сти, назначен ацикловир внутривенно и кларитромицин (длительность терапии составила 14 дней). На фоне проводимой терапии пациент выздоровел [24, 25].

Алгоритм диагностики пневмоний и схема лечения внебольничной пневмонии представлены в работе А.Б. Малахова и соавт. (2019) (рис. 8) [26].

В случае внутриклеточных инфекций, а также пневмоний обязательно назначение макролидов (азитромицина, джозамицина, кларитромицина, мидекамицина). Однако во временных методических рекомендациях (в период эпидемии), о которых речь шла выше, упоминаются лишь два макролида — азитромицин и кларитромицин.

Известно, что в разных странах эпидемии микоплазменной инфекции происходят с периодичностью 1 раз в 5–8 лет. В период эпидемического подъема микоплазменной инфекции в Москве в 2012–2013 гг. нами было проведено исследование, в рамках которого выполнено 3553 анализа на микоплазмоз у детей, при этом зарегистрировано 177 (20%) позитивных результатов. В данном исследовании мы сравнили эффективность двух схем лечения микоплазменной пневмонии: 1-я схема включала стартовое назначение ЦС III, а затем после получения анализа на микоплазму —

макролида (кларитромицина или азитромицина). При 2-й схеме с момента поступления больного назначалась комбинация ЦС III с макролидом одновременно. Результаты лечения оценивались по продолжительности и выраженности клинических симптомов и рентгенологическим данным и были лучше при 2-й схеме лечения [25].

Изучение влияния кларитромицина на выработку цитокинов у детей с острой обструкцией дыхательных путей было проведено в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в ходе лечения инфекций, вызванных *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*. Кларитромицин снижал концентрацию TNF- α , IL-1, IL-10 в слизистой оболочке дыхательных путей [27].

Особую группу составляют часто болеющие дети (ЧБД), в которую входят и дети с аллергической предрасположенностью. Лечение ЧБД связано с трудностями, в частности, представляет трудность выбор антибиотика. В нашем исследовании участвовали 143 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет и члены их семей. Результаты у детей из основной группы (ЧБД, n=120) сравнивали с результатами у эпизодически болеющих детей (ЭБД) из контрольной группы (n=23). Обследование детей проводилось

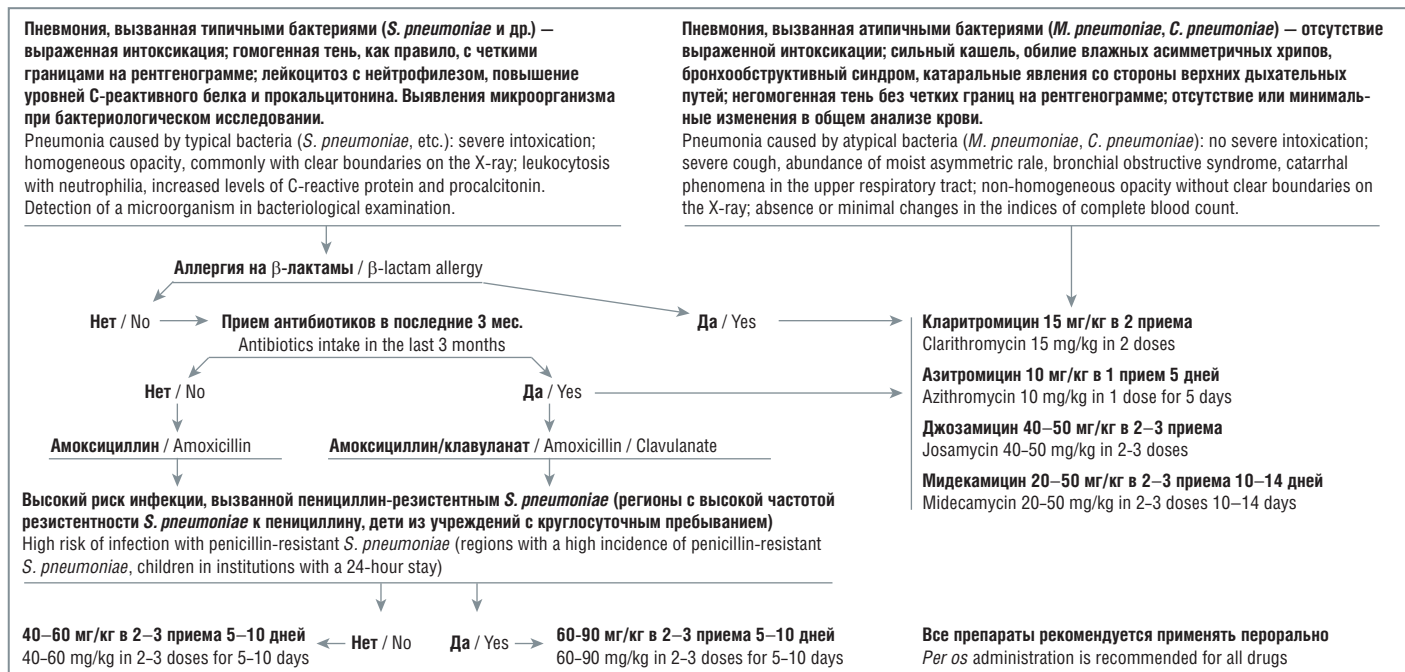


Рис. 8. Алгоритм диагностики внебольничной пневмонии средней степени тяжести у детей [26]

Fig. 8. Algorithm for the diagnosis of community-acquired pneumonia of moderate severity in children [26]

с целью выявления аллергопатологии, а также выделения возбудителей из группы вирусов герпеса и внутриклеточных патогенов. В группе ЧБД и их семьях были выявлены повышенная сенсibilизация и инфицирование внутриклеточными возбудителями и вирусами герпеса (табл. 1) [28].

Результаты исследования свидетельствуют о внутрисемейной циркуляции выявленных возбудителей, поэтому для ее прекращения целесообразно лечить не только детей, но и их родителей.

Довольно долго спорным был вопрос о значении внутриклеточных инфекций при БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В результате изучения этого вопроса на протяжении более чем 10 лет доказано, что хламидии и микоплазмы не только являются триггерами, но без своевременного лечения могут сформировать хроническое заболевание. Кларитромицин и азитромицин при этих инфекциях наиболее приемлемы у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких [29]. Лечение кларитромицином в дозе 10–15/кг в сутки, разделенной на 2 приема, в течение 4–21 сут у младенцев с заболеваниями нижних дыхательных путей, обусловленными *S. pneumoniae*, привело к улучшению клинических, рентгенологических и лабораторных показателей [30]. *M. pneumoniae* может быть этиологическим фактором поражения не только дыхательной системы, но и других органов и систем, приводя к развитию менингоэнцефалитов [31], гемолитико-геморрагического синдрома [32], эндокардита [33], которые также являются показаниями к назначению макролидов.

Н.О. Кувардина и соавт. (2019) изучали поражения кожи и слизистых оболочек при микоплазмозе, нередко сочетающиеся с поражением других органов и систем, которые патогенетически являются результатом иммуновоспалительных реакций, развивающихся в сосудистом русле. Эти кожные симптомы или синдромы чаще представлены картиной необычных высыпаний и пора-

жений слизистых, подобных таковым при ветряной оспе и псориазе. При сочетании микоплазмоза с инфекциями, вызванными вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна — Барр, врачу приходится проводить дифференциальный диагноз с синдромом Фукса, токсикодермией и др. В группе детей с сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекциями антитела к антигенам гладкой мускулатуры в титре от 1:80 до 1:160 (при норме 1:40) обнаруживались у всех 18 детей, антитела к антигенам эндотелия сосудов в титре от 1:80 до 1:320 (при норме 1:40) регистрировались у 16 из 18 детей [34].

Кларитромицин выпускается в различных лекарственных формах: в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, таблетках с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой (Клацид® СР) [35], гранулах для приготовления суспензии для приема внутрь [36].

Кларитромицин и азитромицин: в чем отличия?

R.J. Davidson et al. (2019) на основании сравнения данных об антибактериальной активности *in vitro* и фармакодинамических/фармакокинетических параметров кларитромицина и азитромицина пришли к выводу о том, что при использовании азитромицина создается больше предпосылок для развития устойчивости микроорганизмов вследствие более длительного периода полувыведения и меньшей антибактериальной активности данного антибиотика. В отношении оценки свойств данных антибиотиков *in vivo* показано, что кларитромицин обладает наибольшей активностью в отношении чувствительного *S. pneumoniae*. Значения МПК кларитромицина и азитромицина для 90% штаммов составили 0,06 мкг/мл. Азитромицин, кларитромицин и эритромицин имели очень высокую активность в отношении *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* [37].

Таблица 1. Сравнительный анализ инфицирования вирусами герпеса и внутриклеточными возбудителями детей и их родителей [28]**Table 1.** Comparative analysis of infection with herpes viruses and intracellular bacterial pathogens in children and their parents [28]

Возбудитель Pathogen	Группа часто болеющих детей, абс. (%) Group of frequently ill children, abs. (%)		p**	Группа эпизодически болеющих детей, абс. (%) Group of occasionally ill children, abs. (%)		p**
	Кол-во детей Children (n=120)	Кол-во семей* Number of families (n=120)		Кол-во детей Children (n=23)	Кол-во семей* Number of families (n=23)	
Вирус Эпштейна — Барр Epstein-Barr virus	67 (56)	46 (38)	0,356	4 (17)	3 (13)	1,000
Цитомегаловирус / Cytomegalovirus	61 (51)	59 (49)	0,748	3 (13)	2 (9)	1,000
Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа Herpes simplex virus of type 1 and 2	20 (17)	53 (44)	0,001	3 (13)	4 (17)	1,000
Вирус герпеса человека 6-го типа Human herpes virus of type 6	26 (22)	2 (2)	0,001	—	—	0,883
<i>C. pneumoniae</i>	49 (41)	25 (21)	0,001	1 (4)	1 (4)	0,479
<i>C. trachomatis</i>	1 (1)	1 (1)	0,479	—	1 (4)	0,479
<i>M. pneumoniae</i>	35 (29)	11 (9)	0,001	1 (4)	1 (4)	0,479
<i>M. hominis</i>	21 (18)	10 (8)	0,001	1 (4)	—	0,479

Примечание. * — Число семей, в которых инфицирован хотя бы один из взрослых; ** — критерий МакНемара.

Note. * — the number of families, in which at least one adult is infected; ** — McNemar's test.

ПРОБЛЕМА РЕЗИСТЕНТНОСТИ *M. PNEUMONIAE* К МАКРОЛИДАМ

M. pneumoniae не имеют клеточной стенки и, следовательно, устойчивы к β-лактамам и всем антимикробным препаратам, воздействующим на клеточную стенку. *M. pneumoniae* изначально чувствительны к макролидам, которые являются препаратами первой линии для подавления данного инфекционного агента.

До 2000 г. инфекции, вызванные *M. pneumoniae*, хорошо излечивались с помощью макролидов, но начиная с этого времени уровень резистентности к макролидам, особенно в Азии (в частности, в Японии, Китае и Южной Корее), увеличился до 90–100% [38]. Однако нередко приходится сталкиваться и с ошибочными рассуждениями относительно резистентности к макролидам, когда данные показатели экстраполируются на другие страны, в т. ч. на Россию. В Европе и США уровень устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам умеренный: во Франции — 8,3% (2011), Германии — 1,2% (2003–2008), Италии — 26% (2010), Швейцарии — 2% (2011–2013), Израиле — 30% (2010), Австралии — 3,3% (2008–2012), Англии — 0–9,3% (2010–2015), США — 3,5–13,2% (2006–2014) [38]. Антибиотики с потенциальной активностью против *M. pneumoniae* включают макролиды, линкозамиды, комбинацию стрептограмина и кетолиды (устойчивость к макролидам, линкозамидам и стрептограмину В, MLSB-устойчивость), а также тетрациклины и фторхинолоны. Эти антибиотики способны накапливаться в клетках и таким образом воздействовать на микоплазмы. Однако доксициклин и хинолоны во многих странах мира не разрешены к применению у детей младше 8 лет [38]. Макролиды остаются препаратами выбора для лечения детей даже в случае выявленной резистентности. Причем в одной и той же стране, как показали исследования, проведенные в Японии, имеются региональные различия по резистентности *M. pneumoniae* (от 0% до 100%) [39].

Антибиотикорезистентность *M. pneumoniae* связана с приобретенными мутациями в результате генетиче-

ской трансформации 23S рРНК и рибосомных белков L4 и L22 [40, 41]. Сравнение результатов секвенирования с тестом на чувствительность к противомикробным препаратам подтвердило, что мутации A2058G и A2059G привели к высокому уровню устойчивости *M. pneumoniae* к 14- и 15-членным макролидам [42, 43], в то время как на 16-членные макролиды влияние оказала замена на A2059G. В различных регионах России под руководством Р.С. Козлова (НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии) проводились многоцентровые проспективные микробиологические исследования «ПеГАС» по изучению резистентности к различным группам антимикробных препаратов. Устойчивость к 14-, 15- и 16-членным макролидам в течение указанного периода была относительно стабильной и составляла не более 8,2, 8,2 и 6,3% соответственно [44, 45].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КЛАРИТРОМИЦИНА

Наиболее распространенными побочными реакциями у взрослых и детей при лечении кларитромицином являются боль в животе, диарея, тошнота, рвота и искажение вкуса. Эти побочные реакции обычно незначительно выражены. Макролиды обладают низкой токсичностью, поэтому предпочтительны для применения у детей раннего возраста. Кларитромицин противопоказан при гиперчувствительности к макролидам или вспомогательным веществам, при удлинении интервала QT в анамнезе, желудочковой аритмии, гипокалиемии (существует риск увеличения интервала QT), тяжелой печеночной недостаточности. Назначение макролидов может приводить к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая связана со способностью макролидов влиять на калиевые каналы [46, 47]. К факторам риска кардиотоксических эффектов относятся прежде всего пожилой возраст, высокие дозы, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также прием препаратов, при совместном использовании которых с макролидами можно ожидать увеличения интерва-

ла QT [48]. Одним из таких препаратов, как было выявлено во время эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, является противомаларийный препарат гидроксихлорохин. В конце мая 2020 г. появилась работа, основанная на данных анализа мультинационального регистра, в который были включены 96 032 пациента с лабораторно подтвержденной инфекцией и с тяжелым течением COVID-19. По результатам этого исследования установлено, что применение гидроксихлорохина ассоциировано с повышением риска внутригоспитальной смертности. Также была выявлена ассоциация применения гидроксихлорохина, в т. ч. в комбинации с макролидом (азитромицином), с развитием желудочковых аритмий во время госпитализации. Основываясь на полученных данных, 26 мая 2020 г. ВОЗ приняла решение приостановить клинические испытания гидроксихлорохина в рамках программы Solidarity для дополнительной оценки его безопасности [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, макролиды на сегодняшний день сохраняют свою актуальность и активность. В настоящем обзоре представлены данные литературы и результаты собственных исследований, касающиеся представителей макролидов — препаратов линейки Кладиц® — при лечении различных форм внутриклеточных хламидийной и микоплазменной инфекций. Препараты Кладиц® — это оригинальные препараты кларитромицина со стабильным содержанием действующего вещества и стабильными показателями растворимости [48]. Грамотное назначение кларитромицина как при моноинфекции, так и при смешанных, обусловленных другими бактериальными, герпесвирусными агентами, а также при острых респираторных заболеваниях поможет сохранить данный антибиотик для дальнейшей эффективной клинической практики. При лечении внутриклеточных инфекций следует учитывать фактор внутрисемейного инфицирования, при котором требуется лечение всей семьи.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «Эбботт» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgement

The authors and Editorial Board are grateful to "Abbott" for providing full-text foreign articles required to write.

Литература

1. Клиническое ведение случаев COVID-19. Временные рекомендации. 27 мая 2020. Всемирная организация здравоохранения. (Электронный ресурс). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5>. (Дата обращения: 30.06.2020).
2. Wei X., Jianbo S., Yu G. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718.
3. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):590–615. DOI: 10.1128/CMR.00078-09.
4. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.; 2002.
5. Jin-Young M., Young Ju.J. Macrolide Therapy Respiratory Viral Infections. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:649570. DOI: 10.1155/2012/649570.
6. Tagaya E., Tamaoki J., Kondo M., Nagai A. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest.* 2002;122(1):213–218. DOI: 10.1378/chest.122.1.213.

7. Shimizu T., Shimizu S., Hattori R. et al. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):581–587. DOI: 10.1164/rccm.200212-1437OC.
8. Yamaryo T., Oishi K., Yoshimine H. et al. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(1):48–53. DOI: 10.1128/aac.47.1.48-53.2003.
9. Belser J.A., Zeng H., Katz J.M., Tumpey T.M. Infection with highly pathogenic H7 influenza viruses results in an attenuated proinflammatory cytokine and chemokine response early after infection. *J Infect Dis.* 2011;203(1):40–48. DOI: 10.1093/infdis/jiq018.
10. Woo P.C., Tung E.T., Chan K.H. et al. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis.* 2010;201(3):346–353. DOI: 10.1086/649785.
11. Lee S.M., Gardy J.L., Cheung C.Y. et al. Systems-level comparison of host-responses elicited by avian H5N1 and seasonal H1N1 influenza viruses in primary human macrophages. *PLoS One.* 2009;4(12): e8072. Published 2009 Dec 14. DOI: 10.1371/journal.pone.0008072.
12. Zhirnov O., Klenk H.D. Human influenza A viruses are proteolytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells [published correction appears in *Virology.* 2003 Dec 20;317 (2):383]. *Virology.* 2003;313(1):198–212. DOI: 10.1016/s0042-6822 (03) 00264-2.
13. Miyamoto D., Hasegawa S., Sriwilaijaroen N. et al. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(2):217–222. DOI: 10.1248/bpb.31.217.
14. Методические рекомендации: Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (утв. Минздравом России). (Электронный ресурс). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf. (Дата обращения: 10.08.2020).
15. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). (Электронный ресурс). URL: https://static-0.rosmindzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9C_COVID-19_v7.pdf. (Дата обращения: 10.08.2020).
16. Белобородова Н.В. Кларитромицин в педиатрии: фокус на инфекции дыхательных путей. *Педиатрия. Приложение к Consilium medicum.* 2007;2:40–48.
17. РЛС. Лекарства и субстанции. Кларитромицин. Инструкция. (Электронный ресурс). URL: https://www.risnet.ru/mnn_index_id_1759.htm. (Дата обращения: 12.08.2020).
18. Clarithromycin. (Электронный ресурс). URL: <https://www.drugs.com/monograph/clarithromycin.html> (дата обращения 15.07.2020).
19. Amado-Rodríguez L., González-López A., López-Alonso I. et al. Anti-inflammatory effects of clarithromycin in ventilator-induced lung injury. *Respir Res.* 2013;14(1):52. DOI: 10.1186/1465-9921-14-52.
20. Баранов А.А., Богомильский М.Р., Волков И.К. и др. Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Рекомендации. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2007;9(3):200–210.
21. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка? *Практическая медицина.* 2011;5(53):7–10.
22. Савенкова М.С., Савенков М.П. Хламидийно-микоплазменные инфекции у детей. М.: Миклош; 2011.
23. Абрамова Н.А., Савенкова М.С., Абрамов А.Д. Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. *Детские инфекции.* 2014;13(1):52–58.
24. Савенкова М.С., Врублевский С.Г., Колтунов И.Е. и др. Деструктивная пневмония у детей: сложные вопросы диагностики и выбора индивидуальной этиопатогенетической терапии. *Фарматека.* 2015;14:46–52.
25. Савенкова М.С., Савенков М.П., Самитова Э.Р. и др. Микоплазменная инфекция: клинические формы, особенности течения, ошибки диагностики. *Вопросы современной педиатрии.* 2013;12(6):108–114.
26. Малахов А.Б., Зинкевич А.П., Алискандиев А.М. и др. Внебольничная пневмония у детей, алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии. *Практическая пульмонология.* 2019;2:18–26.
27. Fonseca-Aten M., Okada P.J., Bowlware K.L. et al. Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:457–463. DOI: 10.1016/S1081-1206 (10) 60935-0.
28. Савенкова М.С., Абрамова Н.А., Абрамов А.Д. Особенности течения и лечения респираторных инфекций у детей с аллергией. *Вопросы современной педиатрии.* 2014;13(5):80–85.

29. Аверьянов А.В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей. Лечебное дело. 2009;4:52–62.
30. Numazaki K., Sakamoto Y., Umetsu M. et al. Therapeutic effect of clarithromycin for respiratory-tract infections in children caused by Chlamydia pneumoniae. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;13(3):219–222.
31. Esposito S., Tagliabue C., Bosis S., Principi N. Levofloxacin for the treatment of Mycoplasma pneumoniae-associated meningoencephalitis in childhood. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;37(5):472–475. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.01.008.
32. Godron A., Pereyre S., Monet C. et al. Hemolytic uremic syndrome complicating Mycoplasma pneumoniae infection. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(10):2057–2060. DOI: 10.1007/s00467-013-2541-5.
33. Scapini J.P., Flynn L.P., Sciacaluga S. et al. Confirmed Mycoplasma pneumoniae endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(10):1664–1665. DOI: 10.3201/eid1410.080157.
34. Кувардина Н.О., Харламова Ф.С., Полеско И.В. и др. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражении кожи у детей. *Детские инфекции*. 2019;18(3):5–10.
35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клацид®, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг. (Электронный ресурс). URL: https://grls.pharmportal.ru/grls/053e4a4e-81c0-403a-853b-2ce5160e094e?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=3&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#summary. (Дата обращения: 02.08.2020).
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Клацид®, гранулы для приготовления суспензии, 250 мг / 5 мл. (Электронный ресурс). URL: https://grls.pharm-portal.ru/grls/2e60c2de-31ce-4d0f-aded-ec334ec330d?filters%5Btrade_name%5D%5B0%5D%5Btext%5D=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4&page=2&search=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4#dosageForms. (Дата обращения: 02.08.2020).
37. Davidson R.J. In vitro activity and pharmacodynamic/pharmacokinetic parameters of clarithromycin and azithromycin: why they matter in the treatment of respiratory tract infections. *Infect Drug Resist*. 2019;12:585–596. Published 2019 Mar 8. DOI: 10.2147/IDR.S187226.
38. Pereyre S., Pereyre S., Goret J., Bébear C. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol*. 2016;7:974. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00974.
39. Ishiguro N., Koseki N., Kaiho M. et al. Regional Differences in Prevalence of Macrolide Resistance among Pediatric Mycoplasma pneumoniae Infections in Hokkaido, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2016;69(3):186–190. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2015.054.
40. Bébear C.M., Pereyre S. Mechanisms of drug resistance in Mycoplasma pneumoniae. *Curr Drug Targets Infect Disord*. 2005;5(3):263–271. DOI: 10.2174/1568005054880109.
41. Bébear C., Pereyre S., Peuchant O. Mycoplasma pneumoniae: susceptibility and resistance to antibiotics. *Future Microbiol*. 2011;6(4):423–431. DOI: 10.2217/fmb.11.18.
42. Zhao F., Liu G., Wu J. et al. Surveillance of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in Beijing, China, from 2008 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1521–1523. DOI: 10.1128/AAC.02060-12.
43. Xin D., Mi Z., Han X. et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of Mycoplasma pneumoniae from China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):2158–2159. DOI: 10.1128/AAC.01563-08.
44. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и др. Динамика резистентности Streptococcus pneumoniae к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):329–341.
45. Лазарева Н.Б., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю. и др. Макролиды: современная позиция в пульмонологической практике. *Практическая пульмонология*. 2019;1:66–75.
46. Volberg W.A., Koci B.J., Su W. et al. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002;302(1):320–327.
47. Guo D., Cai Y., Chai D. et al. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Die Pharmazie*. 2010;65(9):631–640.
48. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. *Clin Drug Investig*. 2005;25(2):135–152. DOI: 10.2165/00044011-200525020-00006.

References

1. Clinical management of COVID-19 cases. Interim Guidelines May 27, 2020. World Health Organization. (Electronic resource) (in Russ.). URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5>. (Access date: 30.06.2020).
2. Wei X., Jianbo S., Yu G. et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169–1174. DOI: 10.1002/ppul.24718.
3. Kanoh S., Rubin B.K. Mechanisms of Action and Clinical Application of Macrolides as Immunomodulatory Medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590–615. DOI: 10.1128/CMR.00078-09.
4. A practical guide to anti-infective chemotherapy. Ed. L.S. Strachunsky, Yu.B. Belousova, S.N. Kozlova. M.; 2002 (in Russ.).
5. Jin-Young M., Young Ju J. Macrolide Therapy Respiratory Viral Infections. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:649570. DOI: 10.1155/2012/649570.
6. Tagaya E., Tamaoki J., Kondo M., Nagai A. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest*. 2002;122(1):213–218. DOI: 10.1378/chest.122.1.213.
7. Shimizu T., Shimizu S., Hattori R. et al. In vivo and in vitro effects of macrolide antibiotics on mucus secretion in airway epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):581–587. DOI: 10.1164/rccm.200212-1437OC.
8. Yamaryo T., Oishi K., Yoshimine H. et al. Fourteen-member macrolides promote the phosphatidylserine receptor-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(1):48–53. DOI: 10.1128/aac.47.1.48-53.2003.
9. Belser J.A., Zeng H., Katz J.M., Tumpey T.M. Infection with highly pathogenic H7 influenza viruses results in an attenuated proinflammatory cytokine and chemokine response early after infection. *J Infect Dis*. 2011;203(1):40–48. DOI: 10.1093/infdis/jiq018.
10. Woo P.C., Tung E.T., Chan K.H. et al. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *J Infect Dis*. 2010;201(3):346–353. DOI: 10.1086/649785.
11. Lee S.M., Gardy J.L., Cheung C.Y. et al. Systems-level comparison of host-responses elicited by avian H5N1 and seasonal H1N1 influenza viruses in primary human macrophages. *PLoS One*. 2009;4(12): e8072. Published 2009 Dec 14. DOI: 10.1371/journal.pone.0008072.
12. Zhirnov O., Klenk H.D. Human influenza A viruses are proteolytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells [published correction appears in *Virology*. 2003 Dec 20;317(2):383]. *Virology*. 2003;313(1):198–212. DOI: 10.1016/s0042-6822(03)00264-2.
13. Miyamoto D., Hasegawa S., Sriwilaijaroen N. et al. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull*. 2008;31(2):217–222. DOI: 10.1248/bpb.31.217.
14. Guidelines: Features of the clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVI-19) in children. Version 2 (in Russ.). (Approved by the Ministry of Health of Russia). (Electronic resource). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.Pdf. (Access date: 10.08.2020).
15. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 7 (06/03/2020). (Electronic resource). (in Russ.). URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf. (Access date: 10.08.2020).
16. Beloborodova N.V. Clarithromycin in Pediatrics: Focus on Respiratory Tract Infections. *Pediatriya. Prilozheniye k Consilium medicum*. 2007;2:40–48 (in Russ.).
17. RLS. Medicines and substances. Clarithromycin instruction. (Electronic resource). (in Russ.). URL: https://www.risnet.ru/mnn_index_id_1759.htm. (Access date: 12.08.2020).
18. Clarithromycin. (Electronic resource). URL: <https://www.drugs.com/monograph/clarithromycin.html> (access date 15.07.2020).
19. Amado-Rodríguez L., González-López A., López-Alonso I. et al. Anti-inflammatory effects of clarithromycin in ventilator-induced lung injury. *Respir Res*. 2013;14(1):52. DOI: 10.1186/1465-9921-14-52.
20. Baranov A.A., Bogomilskiy M.R., Volkov I.K. et al. The use of antibiotics in children in outpatient practice. Practical advice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2007;9(3):200–210 (in Russ.).
21. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. What is biofilm? *Prakticheskaya meditsina. Pediatriya*. 2011;5(53):7–10 (in Russ.).
22. Savenkova M.S., Savenkov M.P. Chlamydial-mycoplasma infections in children. M.: Miklos; 2011 (in Russ.).

DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-336-339

Синдром Толоса — Ханта в педиатрической практике

Е.В. Шишкина¹, Т.Н. Базилевская², Р.Ф. Изохватова², И.В. Новикова², Ю.В. Панфилова²,
М.Ю. Галактионова¹, Д.А. Маисеенко¹

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

²КГБУЗ «КМДКБ № 1», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Толоса — Ханта (СТХ) — редкое заболевание, которое проявляется сочетанием дисфункции одного или нескольких краниальных нервов, болью в области глазницы. У детей СТХ диагностируют чрезвычайно редко из-за отсутствия настороженности специалистов. Правильно поставить диагноз можно только после тщательного обследования с использованием МРТ или мультиспиральной компьютерной томографии. В статье представлено описание клинического наблюдения СТХ у ребенка первого десятилетия жизни, у которого похожие эпизоды птоза верхнего века, боли в области правого глаза наблюдались и ранее, однако причину их появления установить не удалось. Подробно описаны анамнез заболевания, клинические проявления, неврологический статус и данные дополнительных методов обследования. Особенности клинического течения с обострениями и ремиссиями, быстрым регрессом симптоматики на фоне применения пульс-терапии глюкокортикостероидами, исключение специфического гранулематозного воспаления наружной стенки кавернозного синуса по данным МРТ позволили диагностировать идиопатический СТХ. Особо отмечена важность всестороннего неврологического и соматического обследования пациентов с клиническими проявлениями СТХ в связи с многообразием причин возникновения данного синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: педиатрия, синдром Толоса — Ханта, офтальмоплегия, верхняя глазничная щель, кавернозный синус, глюкокортикостероиды.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шишкина Е.В., Базилевская Т.Н., Изохватова Р.Ф. и др. Синдром Толоса — Ханта в педиатрической практике. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):336–339. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-336-339.

Tolosa-Hunt syndrome in pediatric practice

E.V. Shishkina¹, T.N. Bazilevskaya², R.F. Izokhvatova², I.V. Novikova², Yu.V. Panfilova²,
M.Yu. Galaktionova¹, D.A. Maiseenko¹

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Tolosa-Hunt syndrome (THS) is a rare disease manifested with one or more cranial nerve disorders and orbital pain. In children, THS is diagnosed very rarely due to the lack of vigilance among physicians. Careful examination including MRI or helical CT help diagnose this disease. This paper discusses case history of THS in a child in the first ten years of life who has previously experienced similar episodes of ptosis and right-sided orbital pain; however, the cause of these symptoms has remained elusive. Disease anamnesis, clinical signs, neurological status, and additional diagnostic data are described in detail. Clinical course of THS with its relapses and remissions, rapid symptom regress after corticosteroid pulse therapy, and no specific granulomatous inflammation of the lateral wall of the cavernous sinus as demonstrated by MRI suggest idiopathic THS. The importance of in-depth neurological and general examination of patients with clinical signs of THS due to a variety of the causes of this syndrome is highlighted.

KEYWORDS: pediatrics, Tolosa-Hunt syndrome, ophthalmoplegia, superior orbital fissure, cavernous sinus, corticosteroids.

FOR CITATION: Shishkina E.V., Bazilevskaya T.N., Izokhvatova R.F. et al. Tolosa-Hunt syndrome in pediatric practice. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):336–339. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-336-339.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Толоса — Ханта (СТХ) — редкое заболевание, характеризующееся сочетанием дисфункции одного или нескольких краниальных нервов (глазодвигательных, первой или второй ветви тройничного нерва, зрительного нерва) с болевым синдромом различной степени выраженности в области глазницы или периорбитальной области.

Впервые данный синдром был описан испанским неврологом E.S. Tolosa в 1954 г. и дополнен в 1961 г. груп-

пой американских нейрохирургов во главе с W.E. Hunt, так исторически закрепилось современное название данного клинического синдрома — СТХ [1, 2].

В клинической практике СТХ одинаково часто встречается у мужчин и у женщин, в основном в пожилом и старческом возрасте. Наиболее редко СТХ возникает в течение первых двух десятилетий жизни, описание таких клинических случаев носит спорадический характер [3]. Встречаемость СТХ составляет 1–2 случая

на 1 000 000 взрослого населения, в детской практике статистических данных нет [4].

Клинические проявления развиваются остро или подостро после перенесенной вирусной инфекции, переохлаждения, стресса. Как правило, первым неврологическим симптомом становится боль различной интенсивности, локализующаяся ретробульбарно, в лобной, надбровной или височной областях. Спустя несколько дней (реже одновременно) присоединяются диплопия, косоглазие и ограничение подвижности глазного яблока на стороне боли. Развитие тотальной офтальмоплегии сопряжено с поражением всех нервов, проходящих через верхнюю глазничную щель, и встречается в 25% случаев СТХ [5].

Основой для постановки диагноза служат катamnестические данные о периодическом возникновении односторонних симптомов поражения верхней глазной щели и/или кавернозного синуса. Рутинные общеклинические и биохимические анализы не информативны. При анализе цереброспинальной жидкости в 50% наблюдается норма или незначительное повышение уровня белка до 1 г/л с редким минимальным изменением цитоза, основным методом подтверждения СТХ являясь МРТ или мультиспиральная компьютерная томография [6].

Практика показывает, что сходные клинические признаки наблюдаются при широком круге неврологических и соматических заболеваний: бактериальном, вирусном и грибковом воспалении наружной стенки кавернозного синуса или мозговых оболочек; первичных либо вторичных опухолях мозга и орбиты (аденома гипофиза, менингиома крыла основной кости, краниофарингиома, невринома, метастазы в головной мозг и/или орбиту); сосудистых мальформациях (артериовенозные аневризмы внутренней сонной артерии, каротидно-кавернозные соустья и др.) и диссекциях ветвей внутренней сонной артерии; тромбозе; лимфоме; эпидермоидных кистах кавернозного синуса; орбитальном миозите; саркоидозе; некоторых заболеваниях крови; офтальмической мигрени; системных аутоиммунных заболеваниях, таких как гранулематоз Вегенера, системная красная волчанка; при болезни Крона. По этой причине пациенты с характерной клинической картины требуют тщательного обследования для исключения другой органической патологии [7, 8].

Чаще всего в основе СТХ лежат аутоиммунные механизмы формирования гранулем (гранулемы) в области наружной стенки кавернозного синуса и/или в проекции верхней глазной щели, выявляемых при нейровизуализации с помощью МРТ головного мозга или при проведении трансназальной биопсии. Особого внимания заслуживают случаи так называемого идиопатического СТХ, когда воспалительные или аутоиммунные причины отсутствуют, данные МРТ в норме либо имеющиеся изменения неспецифичны — за такими пациентами требуется катamnестическое наблюдение с целью исключения иного генеза заболевания [9].

Приводим собственный клинический опыт постановки диагноза СТХ у ребенка, полагая, что описание заболевания в детском возрасте представляет несомненный интерес для практикующих неврологов и педиатров.

Клиническое наблюдение

Пациентка С., 6 лет и 3 мес. На момент госпитализации предъявляла жалобы на боли в области правого глаза, сле-

зотечение, опущение верхнего века, головокружение, повышение температуры тела до 37,2–37,4 °С. Данные клинические проявления сохранялись в течение трех дней.

Из анамнеза заболевания, со слов матери, известно, что подобное состояние у ребенка возникло в третий раз. В возрасте 1 год и 2 мес. девочка была госпитализирована в стационар с такими же очаговыми симптомами. Однако, учитывая, что на момент госпитализации у девочки отмечались симптомы ОРВИ, подъем температуры тела до субфебрильных цифр и незначительное повышение уровня белка до 0,6 г/л в спинномозговой жидкости без увеличения цитоза, был выставлен диагноз: энцефалит вирусной этиологии, с преимущественной локализацией в задней черепно-мозговой ямке, с офтальмоплегическим синдромом. При нейровизуализации головного мозга с помощью МРТ отмечены только признаки незавершенной миелинизации. Осмотр окулиста патологии не выявил. На фоне лечения с использованием глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 2 нед. очаговая симптоматика регрессировала.

Повторно схожие симптомы наблюдались в возрасте 3 года и 2 мес. На фоне полного здоровья у ребенка возникла боль в области орбиты правого глаза с птозом верхнего века. Девочка была госпитализирована с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения. Проведено МРТ-обследование: органических признаков поражения головного мозга не выявлено. Патология органа зрения исключена. Был выставлен диагноз: острая нейропатия глазодвигательного нерва неуточненной этиологии. На фоне двухнедельного лечения, которое, как и в предыдущий раз, включало ГКС, клинические проявления полностью регрессировали.

После выписки из стационара находилась под наблюдением невролога по месту жительства, получала курсы ноотропной и дегидратирующей терапии.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от второй доношенной беременности, за время беременности у женщины дважды были эпизоды острой респираторной инфекции без повышения температуры, с легкими катаральными явлениями, получала симптоматическое лечение. Роды физиологические самостоятельные. В первый год жизни девочка росла и развивалась в соответствии с возрастом. На диспансерном учете у узких специалистов не состояла.

В возрасте четырех лет пациентке поставлен диагноз бронхиальной астмы, по поводу которой получает специфическую терапию, включая курсы гормональной терапии (ГКС). На момент госпитализации бронхиальная астма в стадии ремиссии. Вакцинирована согласно прививочному календарю РФ.

Неврологический статус. Сознание ясное, пациентка контактная, ориентирована во времени и пространстве, но эмоционально лабильная, плаксивая. Менингеальных знаков нет. Глазные щели D<S, зрачки D=S, нерезко выраженный правосторонний энофтальм. Некоторое запаздывание правого глаза при взгляде вверх; движение глазных яблок кнаружи, кнутри, книзу не нарушено. Фотореакции зрачков прямые и содружественные, живые. Установочный горизонтальный нистагм. Диплопия по вертикальной оси при взгляде прямо. Слезотечение справа. Точки выхода ветвей тройничных нервов безболезненны. Лицо симметричное. Бульбарных расстройств нет. Язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Патологических стопных знаков

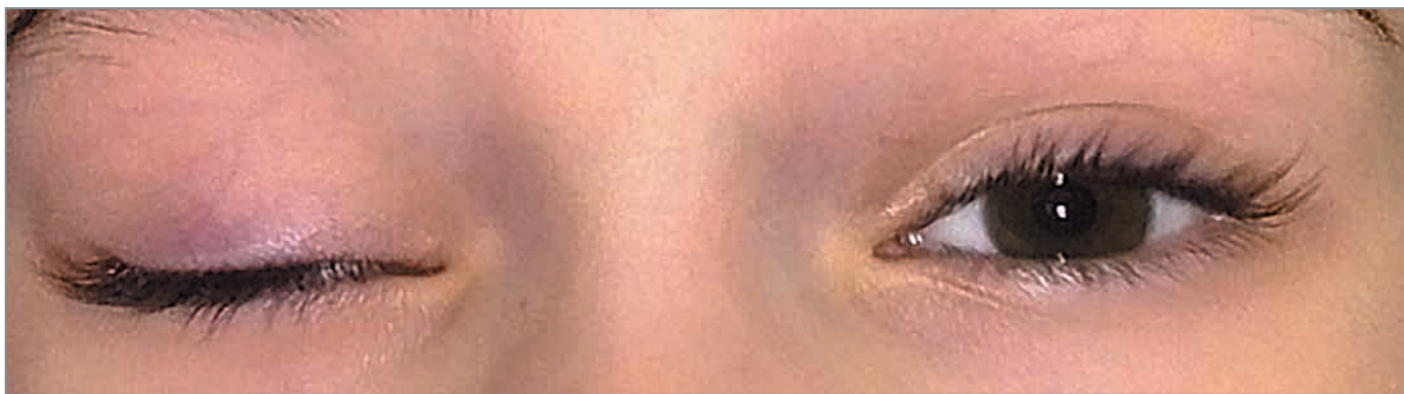


Рис. 1. Синдром Толоса – Ханта

Fig. 1. Tolosa – Hunt syndrome

нет. Координаторные пробы без изменений. В пробе Ромберга устойчива. Расстройств чувствительности на лице нет. Глубокая и поверхностная чувствительность не нарушена (рис. 1).

Данные общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи без особенностей. Консультирована офтальмологом: грубых нарушений глазодвигательной функции не выявлено. На глазном дне изменений нет.

МРТ-исследование головного мозга с ангиографией сосудов головного мозга. Данных за наличие изменений очагового характера в веществе мозга не получено. МР-ангиограмма: асимметрия диаметров интракраниальных сегментов позвоночных артерий ($D>S$); непрямолинейный ход основной артерии; вариант строения виллизиева круга в виде неполной задней трифуркации правой внутренней сонной артерии и снижения кровотока по правой задней соединительной артерии.

Электроэнцефалографический видеомониторинг: без патологии. Осмотрена эндокринологом: исключена эндокринная патология. Исключена миастения, локальная (глазная) форма. Рентгенография грудной клетки: без очаговых и инфильтративных изменений в легких.

С учетом жалоб при поступлении, анамнеза заболевания (третий эпизод офтальмоплегии), клинических проявлений и данных дополнительного обследования выставлен окончательный диагноз: приобретенная идиопатическая правосторонняя офтальмоплегия, СТХ.

За время нахождения в отделении проводилось комплексное лечение: пульс-терапия ГКС (дексаметазона натрия фосфат 4 мг/сут) в течение 12 дней, холиномиметики с антихолинэстеразным действием (неостигмина метилсульфат 0,6 мл/сут) и витамины с микроэлементами. На фоне лечения клинические проявления полностью регрессировали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение СТХ является яркой демонстрацией отсутствия настороженности врачей, работающих с детьми, в отношении данного синдрома. Первичные офтальмопарез или офтальмоплегия характеризуются многообразием вариантов течения и синдромов, часто встречающихся в нейроофтальмологической практике, одним из которых является СТХ.

В работах как зарубежных, так и отечественных авторов СТХ освещается как редкий синдром во взрослой практике, а его возникновение в педиатрии считается практиче-

ски невозможным. Встречаются единичные описательные статьи с клиникой данного синдрома у детей в различных возрастных группах [10]. Учитывая, что варианты болевой офтальмоплегии многочисленны и этиология их различна, СТХ ставят как диагноз исключения.

Особенности катамнеза клинического течения данного заболевания с обострениями и ремиссиями, быстрым регрессом симптоматики на фоне применения пульс-терапии ГКС, исключение специфического гранулематозного воспаления наружной стенки кавернозного синуса в результате проведения нескольких МРТ позволили нам диагностировать идиопатический СТХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Толоса — Ханта, при всем многообразии нейроофтальмологических синдромов, является редко диагностируемой патологией не только в педиатрической, но и во взрослой практике. В представленном клиническом наблюдении манифестация заболевания в очень раннем возрасте, сопровождавшаяся признаками ОРВИ, фактически исключила даже самую возможность заподозрить данную патологию. Только благодаря тщательному обследованию пациентки с использованием лабораторных и нейровизуализационных методик, сопоставлению клинической картины и результатов исследований, анализу рецидивирующего характера течения заболевания стало возможным поставить правильный диагноз.

Литература

1. Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoid aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1954;17:300-302.
2. Hunt W.E., Meagher J.N., LeFever H.E., Zeman W. Painful ophthalmoplegia. Its relation to indolent inflammation of the cavernous sinus. *Neurology.* 1961;11:56–62.
3. La Mantia L., Curone M., Rapoport A.M., Bussone G. Tolosa — Hunt syndrome: Critical literature review based on IHS 2004 criteria. *Cephalalgia.* 2006;26:772–781.
4. Пономарев В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни: Руководство для врачей. СПб.: Фолиант; 2005.
5. Иванова-Смоленская И.В., Закутняя В.Н., Захарова М.Н., Краснов М.Ю. Случай синдрома Толоса — Ханта. *Нервные болезни.* 2013;1:20–22.
6. Paovic J., Paovic P., Bojkovic I. et al. Tolosa — Hunt syndrome — Diagnostic problem of painful ophthalmoplegia. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69(7):627–630.
7. Пономарев В.В. Гипертрофический базальный пахименингит, имитирующий синдром Толоса — Ханта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;8:78–81.

8. Пономарев В.В. Синдром Толоса — Ханта: дефиниции, клиника, диагностика, лечение. Медицинские новости. 2015;1:6–9.
9. Пономарев В.В. Синдром Толоса — Ханта. Дифференциальная диагностика (случаи из практики): Руководство для врачей. СПб.: Фолиант; 2016.
10. Tsirigotaki M., Ntoulis G., Lioumpas M. et al. Tolosa — Hunt Syndrome: Clinical Manifestations in Children. *Pediatr Neurol*. 2019;99:60–63. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.

References

1. Tolosa E. Periarteritic lesions of the carotid siphon with the clinical features of a carotid infraclinoid aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1954;17:300–302.
2. Hunt W.E., Meagher J.N., LeFever H.E., Zeman W. Painful ophthalmoplegia. Its relation to indolent inflammation of the cavernous sinus. *Neurology*. 1961;11:56–62.
3. La Mantia L., Curone M., Rapoport A.M., Bussone G. Tolosa — Hunt syndrome: Critical literature review based on IHS 2004 criteria. *Cephalalgia*. 2006;26:772–781.
4. Ponomarev V.V. Rare neurological syndromes and diseases: Manual for doctors. SPb.: Foliant; 2005 (in Russ.).
5. Ivanova-Smolenskaya I.V., Zakutnaya V.N., Zaharova M.N., Krasnov M.Y. Case of Tolosa — Hunt syndrome. *Nervnye bolezni*. 2013;1:20–22 (in Russ.).
6. Paovic J., Paovic P., Bojkovic I. et al. Tolosa — Hunt syndrome — Diagnostic problem of painful ophthalmoplegia. *Vojnosanit Pregl*. 2012;69(7):627–630.
7. Ponomarev V.V. Hypertrophic basal pachymeningitis presenting as Tolosa — Hunt syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2014;8:78–81 (in Russ.).
8. Ponomarev V.V. Tolosa — Hunt syndrome: definition, clinical, diagnostic, therapy. *Meditinskije novosti*. 2015;1:6–9 (in Russ.).
9. Ponomarev V.V. Tolosa — Hunt syndrome. Differential diagnosis (cases from practice): Manual for doctors. SPb.: Foliant; 2016 (in Russ.).
10. Tsirigotaki M., Ntoulis G., Lioumpas M. et al. Tolosa — Hunt Syndrome: Clinical Manifestations in Children. *Pediatr Neurol*. 2019;99:60–63. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.02.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шишкина Елена Викторовна — к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации с курсом последипломного образования лечебного факультета ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5818-3482.

Базилевская Тамара Николаевна — врач-невролог КГБУЗ «КМДКБ № 1»; 660015, Россия, г. Красноярск, ул. Ленина, д. 149; ORCID iD 0000-0002-5874-5342.

Изохvatова Рамзия Фаридовна — врач-невролог КГБУЗ «КМДКБ № 1»; 660015, Россия, г. Красноярск, ул. Ленина, д. 149; ORCID iD 0000-0001-5819-6112.

Новикова Ирина Валерьевна — врач-невролог КГБУЗ «КМДКБ № 1»; 660015, Россия, г. Красноярск, ул. Ленина, д. 149; ORCID iD 0000-0003-3511-5764.

Панфилова Юлия Валерьевна — врач-невролог КГБУЗ «КМДКБ № 1»; 660015, Россия, г. Красноярск, ул. Ленина, д. 149; ORCID iD 0000-0002-6354-2776.

Галактионова Марина Юрьевна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и профилактики детских болезней с курсом последипломного

образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7437-0512.

Маисеенко Дмитрий Александрович — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1569-5098.

Контактная информация: Шишкина Елена Викторовна, e-mail: alenas1977@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.01.2020, поступила после рецензирования 06.02.2020, принята в печать 17.02.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Shishkina — Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Medical Rehabilitation with the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5818-3482.

Tamara N. Basilevskaya — neurologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital No. 1, 149, Lenin Str., Krasnoyarsk, 660015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5874-5342.

Ramziya F. Izokhvatova — neurologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital No. 1, 149, Lenin Str., Krasnoyarsk, 660015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5819-6112.

Irina V. Novikova — neurologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital No. 1, 149, Lenin Str., Krasnoyarsk, 660015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3511-5764.

Yuliya V. Panfilova — neurologist, Krasnoyarsk Interregional Children's Clinical Hospital No. 1, 149, Lenin Str., Krasnoyarsk, 660015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6354-2776.

Marina Yu. Galaktionova — Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Polyclinic Pediatrics and Propaedeutics of Children's Diseases with the Course of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7437-0512.

Dmitriy A. Maiseenko — Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institution of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1569-5098.

Contact information: Elena V. Shishkina, e-mail: alenas1977@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 15.01.2020, revised 06.02.2020, accepted 17.02.2020.

Ангидротическая эктодермальная дисплазия у новорожденного ребенка (клиническое наблюдение)

Н.И. Ахмина¹, А.В. Никопольская², Е.М. Брагина², О.Н. Жданова², Ж.Л. Чабайдзе¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящей публикации представлен пошаговый процесс установления причины лихорадки у новорожденного ребенка: от исключения инфекционной патологии и факторов неинфекционной природы, провоцирующих нарушение температурного гомеостаза, к выявлению редкого наследственного заболевания — ангидротической эктодермальной дисплазии (АЭД), подтвержденной с помощью генетического исследования. АЭД — наследственное заболевание, возникающее вследствие мутации гена *EDA*, кодирующего пренатальное развитие производных эктодермы эмбриона. К его основным фенотипическим признакам относятся: аплазия (гипоплазия) потовых желез; дисплазия кожи и ее придатков (гипотрихоз, гипоплазия ногтей и др.); дисплазия зубов. Недостаточное развитие или полное отсутствие потовых желез приводит к нарушению процесса теплоотдачи и, как следствие, к гипертермии. Поскольку дисплазия волос и зубов в периоде новорожденности еще не проявляется, то заболевание у новорожденных часто пропускают и диагноз ставится позднее. Одним из опасных проявлений заболевания у новорожденных может быть лихорадка, которая при тугом пеленании может привести к летальному исходу. Неспецифичность клинической картины у новорожденных диктует необходимость консультативной помощи различных специалистов. Распознавание клинических признаков АЭД у новорожденных и младенцев (черепно-лицевой дисморфизм, сухая и истонченная кожа, периорбитальная пигментация, купирование лихорадки при внешнем охлаждении, что отмечено у наблюдаемого ребенка) делает возможной раннюю диагностику и предопределяет стратегию охлаждения и дальнейший образ жизни пациента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новорожденный, гипертермия, ангидротическая эктодермальная дисплазия, лихорадка у новорожденных, дифференциальный диагноз, причины лихорадки, молекулярно-генетическое исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ахмина Н.И., Никопольская А.В., Брагина Е.М. и др. Ангидротическая эктодермальная дисплазия у новорожденного ребенка (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):340–343. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-340-343.

Anhidrotic ectodermal dysplasia in a newborn: case history

N.I. Akhmina¹, A.V. Nikopol'skaya², E.M. Bragina², O.N. Zhdanova², Zh.L. Chabaidze¹

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

²Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article describes step-by-step diagnostic approach for identifying the cause of fever in a newborn: from excluding infections and noninfectious factors provoking impaired thermoregulation to the diagnosis of a rare congenital disorder, anhidrotic ectodermal dysplasia (EDA) confirmed by genetic testing. EDA is a hereditary condition caused by mutations in the *EDA* gene encoding prenatal development of ectodermal derivatives. The main phenotypic signs of EDA are aplasia (hypoplasia) of sweat glands, dysplasia of skin and its appendages (hypotrichosis, nail hypoplasia etc.), and hypodontia. Hypoplasia or aplasia of the sweat glands results in impaired thermoregulation and, therefore, hyperthermia. Since hair and dental dysplasia do not manifest in newborns, EDA is commonly missed in newborns and diagnosed lately. Fever is one of the dangerous manifestations of EDA that, in tight swaddling, may result in death. Nonspecific clinical presentations of EDA in newborns require consultations with other specialists. Recognition of EDA clinical signs in newborns and infants (craniofacial dysmorphism, thin and dry skin, periorbital hyperpigmentation, reduction in body temperature after external cooling observed in the child) allows for early diagnosis and determines cooling strategy and further lifestyle.

KEYWORDS: newborn, hyperthermia, anhidrotic ectodermal dysplasia, fever in newborns, differential diagnosis, causes of fever, molecular genetic testing.

FOR CITATION: Akhmina N.I., Nikopol'skaya A.V., Bragina E.M. et al. Anhidrotic ectodermal dysplasia in a newborn: case history. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):340–343. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-340-343.

ВВЕДЕНИЕ

Практически ежедневно неонатолог и педиатр сталкиваются с необходимостью установления генеза лихорадки у детей. Общеизвестно, что состояние температурного гомеостаза определяется сбалансированностью двух разнонаправленных процессов: теплопродукции и теплоотдачи.

Наиболее часто гипертермия у детей связана с инфекциями. Следует отметить, что патогенез лихорадки при этом не зависит от этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний. Значительно реже встречаются неинфекционные гипертермии, этиология и патогенетические механизмы которых весьма разнообразны, что требует их детального рассмотрения.

Одна из особенностей теплообмена у новорожденных и детей младенческого возраста — это резко ограниченная способность увеличивать теплоотдачу при перегревании или увеличивать теплопродукцию при охлаждении [1], поэтому у новорожденных лихорадка может появиться на фоне обезвоживания по причине большой потери массы тела при синдроме срыгиваний и рвоты, недопаивания ребенка, перегрева при тугом пеленании или при высокой температуре окружающей среды. Причинами подъема температуры тела могут быть токсическая эритема, крапивница, аллергический дерматит и др. Такой же эффект могут дать массивные (распространенные) кровоизлияния в кожу, внутричерепные травмы, кефалогематомы.

Гипертермия может развиваться при метаболических нарушениях, например, при кетоацидозе, характерном для сахарного диабета, или метаболическом ацидозе, свойственном кризу надпочечниковой недостаточности при адреногенитальном синдроме, синдроме отмены, в случае кровоизлияний в надпочечники, при другой эндокринной патологии.

В работе неонатолога и педиатра могут встретиться лихорадящие пациенты с редкой наследственной патологией, обусловленной анатомо-физиологическими особенностями строения кожи, которые приводят к нарушениям процесса теплоотдачи и, как следствие, лихорадке.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик М. родился 12.10.2017, от 1-й беременности, осложненной бронхитом на 18-й нед. гестации, анемией в III триместре; I самопроизвольных родов на 41-й нед. гестации у 27-летней женщины с А (II) группой крови, резус-отрицательной, страдающей хроническим циститом и имеющей носительство цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, вируса папилломы человека. Роды быстрые: I период — 6 ч, II — 30 мин. Безводный промежуток — 7 ч. Околоплодные воды светлые. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Антропометрия при рождении: масса — 3150,0 г, длина тела — 52 см. При рождении состояние удовлетворительное, но в динамике с ухудшением за счет неврологической симптоматики (синдром возбуждения центральной нервной системы (ЦНС)).

В отделение патологии новорожденных переведен на 3-й сут жизни с диагнозом «Гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС, синдром возбуждения. Неонатальная желтуха».

При поступлении тяжесть состояния была обусловлена неврологической симптоматикой (возбуждение, гипорефлексия, мышечная дистония) и течением конъюнктивита.

Фенотипически отмечена черепно-лицевая дисморфия: большой лоб, отсутствие волосяного покрова на голове, отсутствие бровей и ресниц; периорбитальная пигментация, гиперемия и отечность конъюнктивы, слизистое отделяемое из глаз; микрогнатия нижней челюсти. Кожные покровы очень сухие, с шелушением, кожа тонкая, подвижная, иктеричность I–II степени (транскутанно билирубин — 210 ммоль/л). Тоны сердца ритмичные, громкие, шумы не выслушиваются. Дыхание пуэрильное. Хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

Общие признаки инфекционного токсикоза клинически (активно сосет, весовая кривая положительная) и лабораторно (иммунограмма без признаков воспаления, С-реактивный белок менее 6 мг/л) отсутствовали. Стул и диурез в норме.

Рентгенологически в легких очагово-инфильтративных изменений не выявлено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологии также не обнаружено. Электрокардиограмма и эхокардиограмма без нарушений. По данным нейросонографии паренхима мозга средней эхогенности. Рисунок извилин и борозд выражен. Допплерография сосудов головного мозга — без патологии.

Консультация невролога: внутриутробная гипоксия, ишемия мозга II степени, острый период, синдром угнетения с элементами возбуждения.

Консультация дерматолога: ксероз кожи.

Консультация оториноларинголога: данных за острую патологию нет.

Тест отоакустической эмиссии: пройден справа и слева.

Консультация офтальмолога: с обеих сторон — подострый блефароконъюнктивит. Синдром «сухого глаза».

На 3-й день пребывания в стационаре появились эпизоды повышения температуры тела до 39 °С. Отмечено снижение лихорадки при распеленании ребенка. При подъеме температуры становился вялым. Хуже сосал, отмечено нарушение носового дыхания.

Терапия включала антибиотик ампициллин 100 мг/кг/сут (основание — текущий блефароконъюнктивит), коррекцию кишечного биоценоза препаратом, содержащим бифидобактерии бифидум, 5 доз/сут, флуконазол 5 мг 1 р./сут 3 дня.

Через 3 дня с учетом сохраняющейся гипертермии, наличия вялотекущего конъюнктивита и отсутствия эффекта от проводимой терапии была проведена смена антибиотика на цефтриаксон 50 мг/кг/сут. По назначению офтальмолога местно для лечения конъюнктивита были использованы растворы фурацилина и тетрациклиновая мазь.

Путем обследования последовательно исключены: нейроинфекция, пневмония, инфекции герпетической группы, специфические инфекции (микоплазмоз, хламидиоз), патология мочевыделительной системы. Очагов инфекции, кроме вялотекущего конъюнктивита, не установлено.

Клинический анализ крови в динамике за время пребывания в стационаре, несмотря на нарушения температурного гомеостаза, только однократно показал лейкоцитоз $19,5 \times 10^9$ /л. Лейкоцитарная формула не имела изменений, типичных для инфекционно-воспалительного процесса.

Все параметры в биохимическом анализе крови также были в пределах нормы.

Однако эпизоды повышения температуры тела продолжались, особенно на фоне беспокойства и тугого пеленания. Особо следует отметить, что гипертермия не сопровождалась признаками инфекционного токсикоза. Нормализация температуры наступала при применении физических методов охлаждения.

Учитывая фенотипические особенности мальчика в форме черепно-лицевой дисморфии (высокий лоб, отсутствие волосяного покрова на голове, отсутствие бровей и ресниц, микрогнатия нижней челюсти, гиперпигментация вокруг глаз, сухость, истончение и шелушение кожных покровов), гипертермию при пеленании, неэффективность антибактериальной терапии, отсутствие всех перечисленных выше причин лихорадки, а также мужской пол пациента, был заподозрен не инфекционный, а генетически обусловленный характер гипертермии, связанный с нарушением терморегуляции (теплоотдачи) на фоне врожденного недоразвития потовых и сальных желез, синдром ангидротической эктодермальной дисплазии.

При обследовании методом прямого автоматического секвенирования в ФГБНУ МГНЦ была выявлена мутация в кодирующей последовательности гена *EDA* (EctoDysplasin A, эктодисплазин А), которая ответственна за развитие ангидротической эктодермальной дисплазии. Таким образом, диагноз «Ангидротическая эктодермальная дисплазия» был подтвержден молекулярно-генетическим методом.

В терапии были отменены антибиотики. Раствор нитрофураля и тетрациклиновая мазь для глаз были заменены на глазной гель с декспантенолом и глазные капли с фузидовой кислотой. Кожу стали обрабатывать кремами и мазями, содержащими декспантенол, комплексные эмоленты, этиловые эфиры линоленовой и линолевой кислот. Было назначено ежедневное купание и свободное пеленание.

На фоне измененного подхода к терапии явления конъюнктивита купированы, улучшилось общее состояние, выросла двигательная активность, рефлексы новорожденных стали более стойкими, улучшился аппетит, объем питания расширен до нормы, температура тела нормализовалась.

Через 16 сут пребывания в стационаре мальчик в удовлетворительном состоянии был выписан под амбулаторное наблюдение. Помимо традиционных советов по уходу за детьми данного возраста были даны рекомендации по обязательному продолжению обработки кожи специальными увлажняющими и смягчающими средствами (декспантенол, комплексные эмоленты, этиловые эфиры линоленовой и линолевой кислот). При возобновлении клинических проявлений конъюнктивита было рекомендовано вернуться к использованию глазного геля с декспантенолом и глазных капель с фузидовой кислотой. Особо обращали внимание на необходимость свободного пеленания, ежедневных ванн, обязательных прогулок на свежем воздухе и частого проветривания комнат. Родители были предупреждены о том, что в случае сильного беспокойства ребенка у него необходимо провести термометрию тела.

ОБСУЖДЕНИЕ

Что легло в основу верификации диагноза? Анализ клинических данных (отсутствие симптомов инфекционного токсикоза, неэффективность антибактериальной терапии, быстрое купирование лихорадки при распеленании ребенка, особенности состояния кожи и ее придатков) и отсутствие лабораторных маркеров инфекционного воспаления стали аргументами в пользу синдромальной генетической патологии. Диагноз был подтвержден молекулярно-генетическим методом. Конъюнктивит являлся составной частью синдрома.

Ангидротическая эктодермальная дисплазия (синдром Криста — Сименса — Турена, OMIM305100) является наследственным заболеванием, при котором происходит генетически обусловленное нарушение развития наружного зародышевого листка — эктодермы [2, 3]. В результате стойкие признаки затрагивают производные эктодермы: кожу, волосы, зубы, некоторые хрящи, потовые, сальные, слезные и молочные железы. Ключевые признаки: сниженное потоотделение, алопеция, гиподонтия.

Принятое деление на ангидротическую и гидротическую дисплазии условно в зависимости от сохранности потоотделения. Степень недоразвития потовых желез и волосяных фолликулов колеблется в широких пределах.

Первое описание ангидротической эктодермальной дисплазии было опубликовано в 1848 г. J. Touraine. В 1929 г. A. Wiig выделил болезнь в самостоятельную форму.

Независимо друг от друга стоматолог J. Christ в 1913 г. и дерматолог H. Siemens в 1929 г. также описали клинику этой (наиболее распространенной) формы эктодермальной дисплазии (синонимы: синдром Криста — Сименса, синдром Сименса). Встречается с частотой 1:17 000 новорожденных. В 95% случаев наследование X-сцепленное. Ген *EDA* находится в сегменте хромосомы Xq12-Xq13 и кодирует белок эктодисплазин А, необходимый для нормального развития производных эктодермы. Существует тест на носительство (проба Минора), который позволяет в 90% случаев выявить женщин-носительниц. На кожу спины наносят спиртовой раствор йода, а поверх него — масляный раствор крахмала. У носительниц участки без потовых желез остаются неокрашенными [4].

Фенотипические особенности:

- кожа: тонкая, с морщинами и шелушением в первые дни жизни;
- волосы: тонкие, сухие, обесцвеченные, редкие, вплоть до полного облысения; потовые железы недоразвиты или полностью отсутствуют, как и сальные;
- слизистые: отсутствие желез на слизистой рта, носа, иногда бронхов;
- зубы: гиподонтия или адонтия; шиповидные резцы; недоразвитие альвеолярных дуг;
- голова: большой лоб, массивные надбровные дуги; гиперпигментация вокруг глаз.

К редким признакам относятся гипо- или аплазия молочных желез или сосков, недоразвитие носовых раковин, дистрофия ногтей, умственная отсталость, бронхиальная астма, катаракта.

Прогноз: гипертермия может привести к смертельному исходу.

Больным желательно жить в прохладном климате, обливаться водой. Они имеют предрасположенность к гнойным конъюнктивитам, ринитам, отитам, легочным инфекциям. Страдает слизистая пищевода и толстой кишки.

В большинстве наблюдений, если диагноз установлен в раннем возрасте ребенка и были приняты профилактические меры (борьба с перегревом, вторичными инфекциями), то прогноз в целом благоприятный. В плане интеллектуального развития прогноз неоднозначный — с одинаковой вероятностью регистрируют как умственную отсталость, так и полную сохранность интеллекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом наблюдении у новорожденного мальчика сниженное потоотделение в результате недоразвития потовых желез кожи привело к снижению теплоотдачи и гипертермии.

Большинство наследственных заболеваний, особенно метаболические нарушения, имеют фенкопии — «маски». В данном наблюдении лихорадка, прежде всего, наводила на мысль об инфекционном заболевании. Если продолжать лечить ребенка по фенкопии с диагнозом «Лихорадка неясного генеза», то неизбежно развитие осложнений, вплоть до летального исхода из-за прогрессирующей гипертермии.

Несмотря на редкость встречаемости ангидротической эктодермальной дисплазии у новорожденных детей, знания об этой патологии должны быть у практикующих врачей.

Литература

1. Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Творогова Т.М., Холодова И.Н. Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу. Медицинский совет. 2017;1:212–216.
2. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смитю. Атлас-справочник. М., Практика; 2011.
3. Wohlfart S., Meiller R., Hammersen J. et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):7. DOI: 10.1186/s13023-019-1288-x.
4. Massey H., House J., Tipton M. Thermoregulation in Ectodermal Dysplasia: A Case Series. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22):4514. DOI: 10.3390/ijerph16224514.

References

1. Zacharova I.N., Zaplatnikov A.L., Tvorogova T.M., Kholodova I.N. Fever in children: from symptom to diagnosis. *Meditinskiy sovet.* 2017;1:212–216 (in Russ.).
2. Jones K.L. Inherited syndromes by David Smith, Atlas reference, M.: Practice; 2011 (in Russ.).
3. Wohlfart S., Meiller R., Hammersen J. et al. Natural history of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia: A 5-year follow-up study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):7. DOI: 10.1186/s13023-019-1288-x.
4. Massey H., House J., Tipton M. Thermoregulation in Ectodermal Dysplasia: A Case Series. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(22):4514. DOI: 10.3390/ijerph16224514.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ахмина Наталия Ивановна — д.м.н., профессор кафедры неонатологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1; ORCID iD 0000-0002-5870-4938.

Никопольская Анна Владимировна — врач-неонатолог I категории отделения патологии новорожденных детей ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ»; 125438, Россия, г. Москва, 3-й Лихачевский пер., д.2Б; ORCID iD 0000-0002-808548132.

Брагина Елена Михайловна — врач-неонатолог высшей категории, заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ»; 125438, Россия, г. Москва, 3-й Лихачевский пер., д.2Б; ORCID iD 0000-0001-99918417.

Жданова Ольга Ивановна — к.м.н., врач высшей категории, главный врач ГБУЗ «ДИКБ № 6 ДЗМ»; 125438, Россия, Москва, 3-й Лихачевский пер., д.2Б; ORCID iD 0000-0003-1444-1512.

Чабайдзе Жужуна Лазаревна — к.м.н., доцент кафедры неонатологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.

Контактная информация: Чабайдзе Жужуна Лазаревна, e-mail: rain63@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.06.2020, поступила после рецензирования 09.07.2020, принята в печать 21.07.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Nataliya I. Akhmina — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5870-4938.

Anna V. Nikopol'skaya — neonatologist of the Department of Newborn Diseases, Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, 2B, 3rd Likhachevskiy Lane, Moscow, 125438, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-808548132.

Elena M. Bragina — neonatologist, Head of the Department of Newborn and Premature Infant Diseases, Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, 2B, 3rd Likhachevskiy Lane, Moscow, 125438, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-99918417.

Olga I. Zhdanova — *Cand. of Sci. (Med.)*, Head Doctor, Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, 2B, 3rd Likhachevskiy Lane, Moscow, 125438, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1444-1512.

Zhuzhuna L. Chabaidze — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya Str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.

Contact information: Zhuzhuna L. Chabaidze, e-mail: rain63@list.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 18.06.2020, revised 09.07.2020, accepted 21.07.2020.



Памяти Михаила Сергеевича ЕФИМОВА

(20.06.1941–30.11.2020)

**доктора медицинских наук, профессора,
почетного заведующего кафедрой неонатологии
имени проф. В.В. Гаврюшова РМАНПО,
заведующего кафедрой неонатологии РМАНПО (1994–2019),
лауреата Всероссийской премии «Первые лица»
за выдающиеся достижения в области перинатальной медицины**

На 80-м году жизни после тяжелой непродолжительной болезни ушел из жизни учитель, друг, коллега профессор Михаил Сергеевич Ефимов.

М.С. Ефимов в 1964 г. с отличием окончил педиатрический факультет 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова и в течение двух лет работал участковым педиатром, а затем заведующим детской консультацией МЧС № 1 в поселке Центральный Коспаш Пермской области. В дальнейшем, после обучения в аспирантуре (1966–1969 гг.) и успешной защиты кандидатской диссертации на тему «Активность глюкуронилтрансферазной системы при гипербилирубинемии у детей», М.С. Ефимов работал ассистентом кафедры госпитальной педиатрии 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (1969–1977 гг.).

С 1977 г. врачебная, педагогическая и научная деятельность М.С. Ефимова была неразрывно связана с Центральным институтом усовершенствования врачей (ныне — Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования), где он трудился на первой в СССР кафедре неонатологии вначале в должности ассистента (1977–1980 гг.), а затем доцента (1980–1994 гг.). В 1992 г. ему присваивается ученое звание доцента. В 1994 г. М.С. Ефимов избирается на должность заведующего кафедрой неонатологии и успешно работает в этом качестве в течение последующих 25 лет (1994–2019 гг.).

В 1995 г. М.С. Ефимов успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему «Нарушения церебральной гемодинамики и теплопродукции мозга при его гипоксических поражениях у недоношенных детей и обоснование интенсивной терапии в остром периоде заболевания». В 1996 г. М.С. Ефимову было присвоено ученое звание профессора. Преподавательская деятельность, основные научные и практические интересы профессора М.С. Ефимова были посвящены вопросам реанимации и интенсивной терапии неотложных состояний у новорожденных детей, в том числе у недоношенных. В 1981 г. под руководством профессора В.В. Гаврюшова и при активном участии М.С. Ефимова на базе Детского боксированного корпуса Городской клинической больницы № 7 г. Москвы было организовано первое в СССР отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, которое функционирует по настоящее время, являясь одним из лучших отделений данного профиля в Москве.

В 1994 г. М.С. Ефимов вместе с профессором В.В. Гаврюшовым, профессором Н.Н. Володиным и академиком А.Н. Стрижаковым организовали Российскую ассоциацию специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), основной целью которой было объединение усилий врачей различных специальностей для качественного улучшения лечебно-профилактической помощи новорожденным детям, снижения неонатальной и младенческой смертности.

Профессор М.С. Ефимов автор более 200 печатных работ, включая научные статьи в основных профессиональных изданиях, а также главы в монографиях и национальном руководстве «Неонатология». Под его руководством защищены одна докторская и 14 кандидатских диссертаций, на курсах повышения квалификации и профессиональной переподготовки подготовлено более 2500 врачей-неонатологов (в том числе преподавателей кафедр неонатологии и педиатрии медицинских академий и университетов России и стран СНГ), а также более 150 клинических ординаторов.

Широта научного кругозора, богатый клинический опыт и педагогический талант стали основой заслуженного авторитета профессора М.С. Ефимова среди врачей-неонатологов не только в России, но и далеко за ее пределами. В 2017 г. М.С. Ефимову присуждена Всероссийская премия «Первые лица» за выдающиеся достижения в области перинатальной медицины.

26 ноября 2019 г. решением Ученого совета Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования профессору М.С. Ефимову за высокий профессионализм, большую образовательную и научно-методическую работу, а также за достигнутые успехи в деле подготовки врачей-неонатологов было присвоено звание «Почетный заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова».

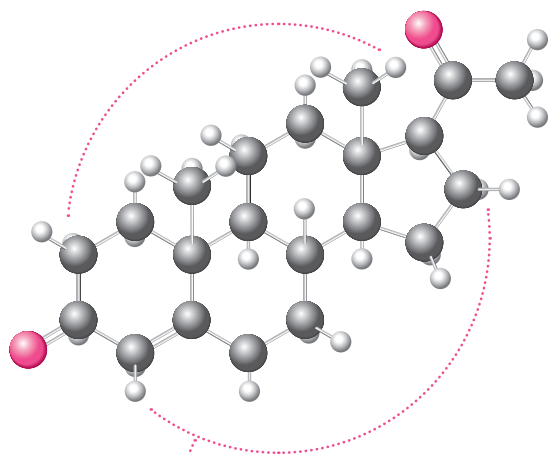
Доброжелательность и корректность, высокая ответственность, эрудиция и профессионализм, сочетающиеся с природным обаянием, принципиальностью, скромностью и интеллигентностью были неотъемлемыми чертами М.С. Ефимова.

Ученики, коллеги, друзья Михаила Сергеевича выражают соболезнование его родным и близким и вместе с ними скорбят о невозможной утрате.

Коллектив кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова РМАНПО и педиатрического факультета РМАНПО, сотрудники перинатального центра ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ

УТРОЖЕСТАН®

микронизированный
прогестерон



- **Прогестерон**, идентичный естественному гормону желтого тела¹
- Зарегистрированные показания от ранних до поздних сроков беременности²

2 пути введения:¹

- перорально
- вагинально



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Утрожестан
2. До 34-х недель беременности, в соответствии с показаниями в Инструкции по медицинскому применению препарата Утрожестан

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

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

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

(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая, оральная)



РотаТек® – единственная пентавалентная, живая вакцина для перорального приема*, которая помогает обеспечить защиту от 5 наиболее распространенных в 2016-2017 гг. в России генотипов ротавируса**1, 2

- РотаТек® – 3-дозовая схема вакцинации помогает защитить от тяжелых, средних и легких форм ротавирусного гастроэнтерита²
- РотаТек® совместим с другими вакцинами в рекомендованной схеме: 2 – 3 – 4,5 месяца***2, 4
- Безопасность подтверждена в одном из крупнейших в истории вакцин исследований REST (68 038 пациентов)³

Ключевая информация по безопасности препарата РотаТек®.

Ключевая информация по безопасности на основании инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения РотаТек®, регистрационный номер ЛП-001866. Название препарата: РотаТек®. Группировочное название: вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины, а также на введение вакцины РотаТек® в анамнезе; инвагинация кишечника в анамнезе; врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника; иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит; острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являющихся временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводят через 2-4 недели после выздоровления или в период реконвалесценции или ремиссии. При незначительных острых вирусных респираторных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, прививки проводятся сразу после нормализации температуры, острая форма диареи или рвоты (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии); непереносимость фруктозы, нарушения всасывания глюкозо-галактозного комплекса, недостаточность ферментов сахаразы и/или изомальтазы. **С осторожностью:** при активных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, включая хроническую диарею (отсутствие клинических данных), при задержке развития (отсутствие клинических данных), при иммунокомпрометированном состоянии (например, в результате злокачественных новообразований или иммунодепрессивной терапии); при близком контакте с лицами с иммунодефицитом (например, с лицами со злокачественными новообразованиями или с лицами, получающими иммуносупрессивную терапию), при трансфузии крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до намеченной вакцинации. **Особые указания:** во время проведения вакцинации должны быть доступны все необходимые лекарственные препараты, включая адреналин (1:1000), на случай возникновения анафилактической реакции. Данные по эффективности и безопасности применения вакцины у детей с компрометированным иммунитетом, детей с бессимптомной ВИЧ-инфекцией или детей, которым было сделано переливание крови или введены иммуноглобулины не более чем за 42 дня до введения вакцины, отсутствуют. Тем не менее в связи с недостаточностью клинических данных не рекомендуется назначение вакцины при бессимптомной ВИЧ-инфекции. У детей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом были отмечены случаи гастроэнтерита, вызванного штаммами ротавируса, входящими в вакцину. Вакцина должна с осторожностью назначаться детям, находящимся в тесном контакте с лицами с иммунодефицитом (в том числе, при контакте с лицами с онкологическими заболеваниями, иммунокомпрометированными или лицами, получающими иммуносупрессивную терапию). Следует соблюдать особые гигиенические правила при контакте с калом вакцинированного ребенка. Поскольку данные наблюдательных исследований свидетельствуют о повышенном риске возникновения инвагинации кишечника после применения вакцины для профилактики ротавирусной инфекции в течение 7 дней после вакцинации, в качестве меры предосторожности врачу необходимо отслеживать любые симптомы, указывающие на возникновение этого заболевания (острая боль в животе, неукротимая рвота, наличие крови в кале, вздутие живота и/или высокая температура). Родители/опекуны должны быть проинформированы о необходимости безотлагательно обращаться за медицинской помощью в случае возникновения таких симптомов. В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения вакцины у новорожденных с желудочно-кишечными заболеваниями (включая хроническую диарею) и при задержке развития. Применение вакцины следует осуществлять с осторожностью у таких новорожденных, а также том случае, когда, по мнению врача, отказ от вакцинации этой группы детей представляет больший риск, чем ее проведение. Вакцину РотаТек® запрещено вводить инъекционно. Вакцину РотаТек® следует вводить как можно быстрее после извлечения из холодильника. В случае если вакцину не использовали до окончания срока годности, она подлежит утилизации в контейнерах для биоотходов в соответствии с утвержденными правилами. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами:** неприменимо. **Побочное действие:** наиболее частые нежелательные реакции: инфекции верхних дыхательных путей, диарея, рвота, гипертермия. Нежелательные реакции, которые наблюдались при пострегистрационном применении вакцины, частоту которых невозможно установить из имеющихся данных: анафилактическая реакция, гематома (нередко), инвагинация (редко), крапивница (редко), ангиодема, раздражительность. * частота

оценивалась на основании соответствующих клинических исследований. Клинически значимые лекарственные взаимодействия: одновременное введение пероральной полиовакцины (ОПВ) и вакцины РотаТек® не влияло на иммунный ответ, вызываемый ОПВ, но несколько снижало иммунный ответ на вакцину РотаТек®, однако нет данных, подтверждающих снижение степени защиты от тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита. Иммунный ответ на вакцину РотаТек® не изменился при введении ОПВ через две недели после введения вакцины РотаТек®. **Клинически значимая информация по применению у особых групп населения:** применение при беременности и в период грудного вскармливания: вакцина РотаТек® предназначена только для детей. Данные по применению вакцины при беременности и/или в период грудного вскармливания нет. Дети: вакцина РотаТек® обычно хорошо переносится и обладает высокой эффективностью по предотвращению ротавирусного гастроэнтерита при применении у детей в возрасте от 6 до 32 недель. Эффективность и безопасность не были установлены у детей в возрасте младше 6 недель. Недоношенные дети: вакцину РотаТек® можно применять у недоношенных детей, родившихся при сроке беременности не менее 25 недель. Вакцину следует вводить таким детям не ранее чем через 6 недель после рождения. **Показания к применению:** активная иммунизация детей в возрасте от 6 до 32 недель с целью профилактики гастроэнтерита, вызываемого ротавирусом серотипов G1, G2, G3, G4 и серотипов G, содержащих P1A[8] (например, G9). **Дозировка:** курс вакцинации состоит из трех доз препарата РотаТек®. Первая доза препарата РотаТек® вводится детям в возрасте от 6 до 12 недель. Последующие дозы вводятся с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Все три дозы рекомендуются ввести до достижения ребенком возраста 32 недель. При введении неполной дозы (например, ребенок выплюнул или срыгнул часть дозы) не рекомендуется вводить дополнительную дозу, так как данный режим дозирования не изучался в клинических исследованиях. Оставшиеся дозы следует вводить согласно схеме вакцинации. Только для приема внутрь. Не для инъекции! Вакцина может вводиться вне зависимости от времени приема пищи или любой жидкости, включая грудное молоко. Вакцину нельзя смешивать с другими растворами и вакцинами в одной емкости, нельзя растворять или разводить. Не использовать, если обнаружены внешние повреждения тубы и/или содержимое тубы выглядит иначе, чем указано в разделе «ОПИСАНИЕ» данной инструкции.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Мерк Шарп и Доум Корп., США. * На 01.10.2020 единственная зарегистрированная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции в России (ГРП), доступно по адресу: <http://grfs.rosmznzdrav.ru> Доступ 01.10.2020.

** G1, G2, G3, G4 и генотипы G, содержащие P1A [8] (например, G9).

*** Согласно инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения РотаТек®. Регистрационный номер ЛП 001866. Применение с другими вакцинами: препарат РотаТек® можно вводить детям одновременно с любыми следующими антигенами, входящими в состав как моновалентных, так и комбинированных вакцин: дифтерийным анатоксином, столбнячным анатоксином, бесклеточной коклюшной вакциной, конъюгированной вакциной против *Haemophilus influenzae* тип b, инактивированной полиомиелитной вакциной, вакциной против вирусного гепатита В, гексавалентной вакциной (содержащей вышеречисленные компоненты), конъюгированной менингококковой вакциной серотипов А, С. Не было отмечено снижения иммунного ответа при одновременном введении нескольких вакцин и вакцины РотаТек®. Одновременное введение пероральной полиовакцины (ОПВ) и вакцины РотаТек® не влияло на иммунный ответ, вызываемый ОПВ, но несколько снижало иммунный ответ на вакцину РотаТек®, однако нет данных, подтверждающих снижение степени защиты от тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита. Иммунный ответ на вакцину РотаТек® через две недели после введения вакцины РотаТек®.

1. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году»: Государственный доклад – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018 – 268 с.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения РотаТек®. Регистрационный номер ЛП 001866. 3. Vesikari T et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC9) Reassortant Rotavirus Vaccine. N Engl J Med 2006;354:23-33. 4. Вакцина профилактика ротавирусной инфекции у детей: федер. клинич. рекомендации / М-во здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. – М.: Педиатр, 2017. – 40 с.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания ООО «ФОРТ» не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.



ООО «МСД Фармасьютикалс»
119021, Россия, г. Москва,
ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр. 1, БЛ «Демидов».
Тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94.
www.msd.ru
RU-ROT-00152 от 10.2020



ООО «Форт»
119435, Россия, г. Москва,
Большой Саввинский переулок, д. 10А
Тел.: +7 (499) 922 19 69.
www.fort-bt.ru



(Вакцина для профилактики ротавирусной инфекции, пентавалентная, живая, оральная)