

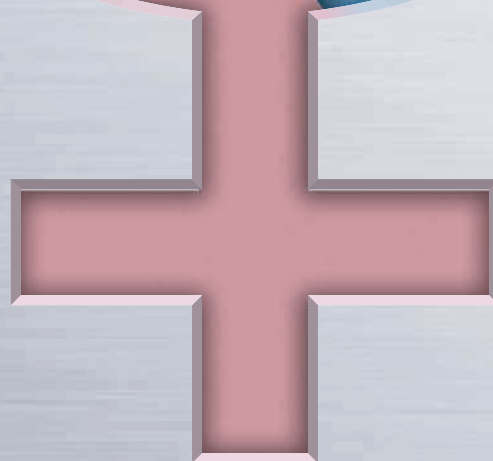
РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of Woman and Child Health

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

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

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



Т. 4, №3
2021



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

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

Казначеева Лариса Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

Малышкина Анна Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБУ «ИВ НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Мунблит Даниил, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

Павлова Наталья Григорьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

Паяниди Юлия Геннадьевна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ди Ренцо Жан Карло, профессор, Университет Перуджи, Италия

Роговская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Александар Стефанович, профессор, Университет Белграда, Сербия

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ФГБНУ «НИИ АГир им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

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

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

Шабалов Николай Павлович, д.м.н., профессор, ФГБВОУ 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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aleksandar Stefanovic, professor, University of Belgrade, Serbia

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

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

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

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

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

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

PMЖ. Мать и дитя

Т.4, № 3, 2021

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, г. Москва,
ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 300001

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

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

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов



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

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,340

Свободная цена

Дата выхода в свет

29.09.2021



Russian Journal of Woman and Child Health

Vol.4, N 3, 2021

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation
Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55
E-mail: postmaster@doctormedia.ru
URL: <https://wchjournal.com>

Editor-in-chief

Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor

Janna G. Oganezova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

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

The circulation of 50,000 copies. Order № 300001

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

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

This journal is a scientific issue for doctors.

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

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

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

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



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

Open price

Date of issue:

September 29, 2021

Содержание

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Эффективность восстановления вагинальной микробиоты после противомикробной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных (по результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного сравнительного исследования)
В.Е. Радзинский, И.Б. Манухин, И.М. Ордянец, В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, И.В. Сахаутдинова, Э.М. Зулкарнеева 192

Лечение неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных с использованием комбинированных препаратов местного действия
Е.В. Шапошникова, М.И. Базина, М.М. Менчик, Е.В. Шагеева, Н.В. Жирова, Т.А. Шагеев 201

Неантибактериальная профилактика посткоитального цистита у женщин
И.В. Кузьмин, М.Н. Слесаревская, С.Х. Аль-Шукри 209

Проблемы диагностики и лечения бактериального вагиноза в активном репродуктивном возрасте
Ю.Ю. Чеботарева 218

Цервицит: возможности альтернативной терапии
Л.В. Сапрыкина, Д.М. Ибрагимова, М.Р. Нариманова 225

Рутинные лабораторные показатели в стадировании рака шейки матки. Новые возможности
Н.И. Стуклов, Т.В. Сушинская, С.В. Епифанова, Е.В. Щепкина, А.И. Кузнецов 229

ОБЗОРЫ

Особенности организации исследований в области радиологии и ядерной медицины у кормящих женщин. Обзор нового протокола Академии медицины грудного вскармливания
Я.Л. Геращенко 238

Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики
А.М. Шамилова, И.Ю. Ильина, Е.И. Боровкова, Ю.Э. Доброхотова 243

Современное решение проблемы вагинальной сухости
Т.В. Тазина, А.В. Князева, Т.В. Бебнева 250

ПЕДИАТРИЯ

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Возможности транскраниальной доплерографии в диагностике и прогнозе течения синдрома двигательных нарушений у детей в восстановительном периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии
К.А. Пуголовкин, Е.А. Ефимова, Е.А. Домбровская, И.Ю. Платонова, А.А. Соловьев 254

Клинические особенности антибиотик-ассоциированного синдрома у детей при различной антибактериальной терапии
Л.Б. Голден, А.А. Плоскирева, Е.В. Каннер, И.Д. Каннер 260

ОБЗОРЫ

Вопросы своевременной диагностики дефицита лизосомной кислой липазы у детей и молодых взрослых с нарушениями липидного профиля. Мнение экспертов
М.В. Ежов, Е.Ю. Захарова, А.А. Авраменко, А.С. Алиева, И.Н. Захарова, И.В. Леонтьева, С.И. Малявская, И.М. Османов, Д.И. Садыкова, М.Л. Столина, Т.В. Строкова 268

Эффективность применения *Lactobacillus reuteri* в клинической практике
О.Н. Комарова 277

Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма
А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, В.И. Свинцицкая, И.В. Леписева, М.В. Лешик 284

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Постинфекционный вариант синдрома раздраженного кишечника у детей
Д.В. Печуров, А.А. Тяжева 292

Врожденный стеноз трахеи (клиническое наблюдение)
Е.В. Гольцман, О.А. Кучма, Е.Н. Бондаренко, Д.А. Маисеенко 298

Синдром стафилококкового токсического шока у ребенка. Клиническое наблюдение
Г.С. Карпович, И.В. Куимова, Е.И. Краснова, Д.С. Марамыгин, А.Ю. Еникеев 302

Contents

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ORIGINAL RESEARCH

Efficacy of normalization of vaginal microbiota after antimicrobial treatment for bacterial vaginosis and bacterial vaginosis in pregnant women (results of the multicenter prospective non-interventional comparative study)

V.E. Radzinskiy, I.B. Manukhin, I.M. Ordiyants, V.E. Balan, E.V. Tikhomirova, I.V. Sakhautdinova, E.M. Zulkarneeva 192

Treatment for mixed non-specific vulvovaginitis in pregnant women using combined topical preparations

E.V. Shaposhnikova, M.I. Bazina, M.M. Mentsik, E.V. Shageeva, N.V. Zhironova, T.A. Shageev 201

Non-antibiotic prevention of postcoital cystitis in women

I.V. Kuz'min, M.N. Slesarevskaya, S.Kh. Al'-Shukri 209

Diagnosis and treatment of bacterial vaginosis during active reproductive age

Yu.Yu. Chebotareva 218

Cervicitis: potentialities of alternative treatment

L.V. Saprykina, D.M. Ibragimova, M.R. Narimanova 225

Routine laboratory tests for staging of cervical cancer. Novel potentialities

N.I. Stuklov, T.V. Sushinskaya, S.V. Epifanova, E.V. Shchepkina, A.I. Kuznetsov 229

REVIEW ARTICLES

Radiological and nuclear medicine examinations in breastfeeding women. A novel protocol of the Academy of Breastfeeding

Y.L. Gerashchenko 238

Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods

A.M. Shamilova, I.Yu. Il'ina, E.I. Borovkova, Yu.E. Dobrokhotova 243

Current management of vaginal dryness

T.V. Tazina, A.V. Knyazeva, T.V. Bebeva 250

PEDIATRICS

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

ORIGINAL RESEARCH

Transcranial Doppler ultrasound is a diagnostic and predicting tool for movement disorders in children after hypoxic ischemic encephalopathy

K.A. Pugolovkin, E.A. Efimova, E.A. Dombrovskaya, I.Yu. Platonova, A.A. Solov'ev 254

Clinical pattern of antibiotic-associated syndrome in children receiving different antibacterial therapy

L.B. Golden, A.A. Ploskireva, E.V. Kanner, I.D. Kanner 260

REVIEW ARTICLES

Timely diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency in children and young adults with lipid profile abnormalities. Expert opinion

M.V. Ezhov, E.Yu. Zakharova, A.A. Avramenko, A.S. Alieva, I.N. Zakharova, I.V. Leont'eva, S.I. Malyavskaya, I.M. Osmanov, D.I. Sadykova, M.L. Stolina, T.V. Strokova 268

Efficacy of *Lactobacillus reuteri* in clinical practice

O.N. Komarova 277

Bacterial lysates: conventional views and a new paradigm

A.L. Zaplatnikov, A.A. Girina, V.I. Svintsitskaya, I.V. Lepiseva, M.V. Leshik 284

CLINICAL PRACTICE

Postinfectious irritable bowel syndrome in children

D.V. Pechurov, A.A. Tyazheva 292

Congenital tracheal stenosis: case report

E.V. Gol'tsman, O.A. Kuchma, E.N. Bondarenko, D.A. Maiseenko 298

Staphylococcal toxic shock syndrome in a child. Case report

G.S. Karpovich, I.V. Kuimova, E.I. Krasnova, D.S. Maramygin, A.Yu. Enikeev 302

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200

Эффективность восстановления вагинальной микробиоты после противомикробной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных (по результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного сравнительного исследования)

В.Е. Радзинский¹, И.Б. Манухин², И.М. Ордиянц¹, В.Е. Балан³, Е.В. Тихомирова³,
И.В. Сахаудинова⁴, Э.М. Зулкарнеева⁴

¹ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

³ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО БГМУ, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения препарата Лактожиналь® для восстановления нормальной микрофлоры влагалища после противомикробной терапии бактериального вагиноза (БВ) и для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (ВВК) у пациенток во время беременности.

Материал и методы: проведенное многоцентровое проспективное сравнительное неинтервенционное исследование, в которое вошло 100 женщин в III триместре беременности с диагнозом острого БВ (n=50) или острого ВВК (n=50). По 25 женщин из каждой группы получали только стандартную противомикробную терапию. Еще по 25 женщин после проведения противомикробной терапии вторым этапом получали препарат Лактожиналь®. Наблюдение за пациентками продолжалось до родоразрешения и выписки из роддома. Главным критерием оценки эффективности лечения являлась частота рецидивов БВ и ВВК у пациенток до родов. Также оценивали акушерские и перинатальные исходы родов, комплаентность, вид и продолжительность противомикробной терапии БВ и ВВК.

Результаты исследования: у пациенток с БВ и ВВК, получавших вторым этапом терапии препарат Лактожиналь®, рецидивов заболевания в течение всего периода наблюдения не отмечено (p<0,05). У пациенток, терапия которых включала только противомикробный этап, частота рецидивов составила 40% в группе БВ и 28% в группе ВВК. При оценке осложнений беременности, родов и послеродового периода выявлено, что у пациенток группы БВ, прошедших пробиотический этап терапии, реже встречалась анемия (p<0,05), а у пациенток группы ВВК, также прошедших пробиотический этап терапии, реже выявлялось осложнение в виде преждевременного разрыва плодных оболочек (p<0,05).

Заключение: результаты исследования демонстрируют достаточную эффективность и безопасность Лактожиналя для восстановления нормальной микрофлоры влагалища после противомикробной терапии БВ и для профилактики ВВК у пациенток в III триместре беременности. Применение препарата в комплексной терапии БВ и ВВК снижает риск рецидивов заболевания и способствует более благоприятному течению беременности вплоть до родов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лактобактерии, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, беременность, микрофлора влагалища.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Ордиянц И.М. и др. Эффективность восстановления вагинальной микробиоты после противомикробной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных (по результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного сравнительного исследования). РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):192–200. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200.

Efficacy of normalization of vaginal microbiota after antimicrobial treatment for bacterial vaginosis and bacterial vaginosis in pregnant women (results of the multicenter prospective non-interventional comparative study)

V.E. Radzinskiy¹, I.B. Manukhin², I.M. Ordiyants¹, V.E. Balan³, E.V. Tikhomirova³,
I.V. Sakhaudinova⁴, E.M. Zulkarneeva⁴

¹Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³Moscow Regional Research Institute of Obstetrics & Gynecology, Moscow, Russian Federation

⁴Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy and safety of Lactogynal® to normalize vaginal microflora after antimicrobial treatment for bacterial vaginosis (BV) and to prevent recurrences of vulvovaginal candidiasis (VVC) during pregnancy.

Patients and Methods: this multicenter prospective non-interventional comparative study included 100 women in the 3rd trimester of pregnancy diagnosed with acute BV (n=50) or acute VVC (n=50). 25 women of each group received standard antimicrobial treatment only. 25 women of each group received Lactogynal® as the second step of antimicrobial treatment. Women were followed up until delivery and discharge. The rate of BV and VVC recurrences before delivery was considered the key indicator of treatment efficacy. In addition, obstetrical and perinatal outcomes, compliance, the type and duration of antimicrobial treatment for BV and VVC were evaluated.

Results: in women with BV and VVC who received Lactogynal®, no recurrences during the follow-up were reported (p<0.05). In women who received standard antimicrobial treatment only, the rate of recurrences of BV and VVC was 40% and 28%, respectively. As to the complications of pregnancy, delivery, and the postpartum period, women with BV who received probiotic therapy were less often diagnosed with anemia (p<0.05) while women with VVC who received probiotic therapy were less often diagnosed with the premature rupture of membranes (p<0.05).

Conclusions: Lactogynal® is an effective and safe tool to normalize vaginal microflora after antimicrobial treatment for BV and to prevent VVC recurrences during the 3rd trimester of pregnancy. This drug (as a part of complex treatment for BV and VVC) reduces the risk of recurrences and promotes a more favorable pregnancy course until delivery.

KEYWORDS: lactobacilli, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, pregnancy, vaginal microflora.

FOR CITATION: Radzinskiy V.E., Manukhin I.B., Ordiyants I.M. et al. Efficacy of normalization of vaginal microbiota after antimicrobial treatment for bacterial vaginosis and bacterial vaginosis in pregnant women (results of the multicenter prospective non-interventional comparative study). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):192–200 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-192-200.

ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и бактериальный вагиноз (БВ) по показателям заболеваемости занимают первое место в структуре инфекционно-воспалительной и дисбиотической патологии влагалища, в том числе во время беременности, при этом значимой положительной динамики показателей заболеваемости в течение длительного времени не наблюдается, несмотря на достижения современной медицины [1–5]. Проблема лечения и профилактики обсуждаемых патологий имеет актуальное значение в акушерстве и гинекологии, требует особого внимания специалистов и разработки новых, эффективных терапевтических и, что особенно важно, профилактических подходов [6–8].

До половины всех обращений по поводу инфекционной патологии нижнего отдела женской репродуктивной системы приходится на ВВК [5, 6]. Предполагается, что такая сравнительно высокая частота заболевания обусловлена, в частности, широким, чрезмерным и неконтролируемым применением антибактериальных, антисептических и антимикотических препаратов, кортикостероидов, оральных контрацептивов. Эндокринные заболевания, относительная и абсолютная гиперэстрогения, беременность, иммунодефицитные состояния и ряд других причин также могут способствовать манифестации грибковых заболеваний влагалища [1, 2, 9]. В подавляющем большинстве случаев ВВК не является жизнеугрожающим состоянием, но частые рецидивы существенно снижают качество жизни женщин и могут стать причиной формирования различных психосоматических расстройств. Вместе с тем во время беременности ВВК может представлять довольно серьезную опасность, обуславливая развитие инфекционных осложнений беременности и приводя к репродуктивным потерям на ранних сроках гестации и преждевременным родам, что, безусловно, ухудшает акушерские и перинатальные исходы беременности [10, 11]. Все это заставляет относиться к данному виду патологии с повышенным вниманием.

В настоящее время идентифицировано более 100 видов грибов, относящихся к роду *Candida*, которые могут

выступать этиологическим фактором ВВК. Эти условно-патогенные возбудители, широко распространенные в окружающей среде, нередко являются сапрофитами слизистых оболочек (рта, желудочно-кишечного тракта, влагалища) и кожи здорового человека. Возбудителем грибкового воспаления влагалища в подавляющем большинстве случаев является *Candida albicans*. Реже встречаются, но не менее важны с клинической точки зрения *C. crusei*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. torulopsis*, *C. pseudotropicalis* [1, 2, 5, 9].

Невероятно широкая распространенность ВВК, устойчивость возбудителя к современной терапии и длительное рецидивирующее течение требуют выявления причин развития и персистенции грибковой инфекции. Наибольший интерес в патогенезе данного патологического состояния представляют факторы, снижающие резистентность макроорганизма. В подавляющем большинстве случаев при ВВК не удается выявить какой-либо фактор, однозначно предрасполагающий к грибковой гиперколонизации. В связи с этим считается, что в патогенезе ВВК играют роль различные состояния, находящиеся в сложном взаимодействии друг с другом. Среди этих состояний традиционно выделяют нарушение влагалищной микрофлоры [12, 13]. Так как *C. albicans* может входить в состав нормальной микрофлоры влагалища, конечной целью лечения ВВК является восстановление микроэкосистемы влагалища, препятствующей патологической гиперколонизации грибами [9, 10, 14, 15].

Бактериальный вагиноз (БВ) как пограничное состояние микробиоценоза влагалища — также одно из самых распространенных видов инфекционных заболеваний нижней части полового тракта женщин, в том числе во время беременности [16]. Данное патологическое состояние определяется как инфекционный невоспалительный синдром (в отличие от ВВК, при котором воспаление является одним из ведущих признаков заболевания), сопровождающийся чрезмерно высокой концентрацией факультативно-анаэробных и облигатных условно-патогенных микроорганизмов во влагалище при выраженном уменьшении количества (вплоть до полного отсутствия) лактобакте-

рий — подавляющего вида в составе нормальной микрофлоры [1, 2]. Доля БВ среди всех вульвовагинальных инфекций составляет, по данным разных авторов, от 16% до 65% (столь значительный разброс обусловлен этническими различиями в проведенных эпидемиологических исследованиях, а также различными экологическими причинами). У беременных нарушение биоценоза влагалища встречается в 37–42% наблюдений и является одной из наиболее частых причин инфекционных и дисбиотических заболеваний нижней части репродуктивного тракта данной категории пациенток [1, 17].

Бактериальный вагиноз может быть ассоциирован с тяжелыми инфекционно-воспалительными осложнениями в акушерско-гинекологической практике. Доказано, что БВ выступает существенным фактором риска патологий беременности: преждевременных родов, послеродовых осложнений, хориоамнионита, послеродовых эндометритов, инфицирования раневой поверхности после оперативного родоразрешения, манифестации различных инфекций, передающихся половым путем [1, 17–19].

В связи с чрезвычайной распространенностью БВ у беременных особую актуальность приобретает проблема его лечения и профилактики. Так как условно-патогенная микрофлора входит в состав нормальной вагинальной флоры, конечной целью лечения БВ должно быть восстановление нормальных показателей микроэкологии влагалища, при которых предотвращается перенасыщение условно-патогенными микроорганизмами. В настоящее время в России в рутинной клинической практике принята эффективная двухэтапная схема терапии БВ: первый этап — антибактериальный (применяются антибиотики для устранения патологической колонизации условно-патогенной микрофлоры); второй этап предполагает использование пробиотических препаратов (для восстановления влагалищной нормофлоры) [1]. Допускается как последовательное (друг за другом), так и параллельное (одновременное) применение данных видов лечения при условии соответствующей антибактериальной резистентности применяемых штаммов лактобактерий [20].

Нормальный состав влагалищной микрофлоры чрезвычайно важен для восстановления и поддержания вагинального здоровья. Основным компонентом нормальной вагинальной микрофлоры являются лактобактерии различных видов, их концентрация в норме достигает 10^7 – 10^9 КОЕ/мл. Лактобактерии синтезируют молочную кислоту, закисляя окружающую их среду (норма pH влагалища 3,8–4,4), а также ряд бактерицидных субстанций, за счет которых подавляется и сдерживается рост условно-патогенных и патогенных микроорганизмов [1, 2]. Результаты ряда доклинических и клинических исследований говорят о том, что некоторые штаммы лактобактерий, в том числе *L. casei rhamnosus* (LCR), способны подавлять адгезию и сдерживать чрезмерную пролиферацию условно-патогенных микроорганизмов (грибов и бактерий) на вагинальном эпителии, обеспечивая при этом физиологичный уровень закисления. Полученные результаты исследований эффективности применения LCR обусловлены уникальными особенностями механизма действия этого вида лактобактерий. Помимо наличия высоких адгезивных свойств, LCR способны продуцировать бактерицидные факторы, сдерживая при этом чрезмерную колонизацию бактериальной и грибковой флоры [21, 22]. Доказано, что данный штамм лактобактерий

способствует повышению эффективности проводимой противомикробной терапии, а также предотвращает рецидивы ВВК и БВ [10, 15, 20].

Вопросы профилактики осложнений беременности и родов относятся к наиболее важным и перспективным в современном здравоохранении [23]. Следовательно, эффективное лечение и профилактика ВВК и БВ во время беременности — весьма актуальные задачи, а восстановление вагинального нормобиоценоза — важный и перспективный этап лечения данных патологий [1, 15, 20, 24, 25].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения препарата Лактожиналь® для восстановления нормальной микрофлоры влагалища после противомикробной терапии БВ и для профилактики рецидивов ВВК у пациенток в III триместре беременности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое проспективное сравнительное неинтервенционное исследование, одобренное Межвузовским комитетом по этике (выписка из протокола № 08 от 16.07.2020). Все процедуры в рамках исследования выполнялись в точном соответствии с протоколом и являлись рутинными, т. е. выполняемыми в ежедневной рутинной клинической практике лечебных учреждений, что определило наблюдательный (неинтервенционный) характер исследования.

Критерии включения: женщины 18–40 лет на 28–32-й неделе одноплодной беременности; острый БВ (не менее 3 из 4 признаков по критериям Амсея) или острый ВВК (не менее двух локальных признаков и симптомов: зуд, жжение, отек слизистой, обильные творожистые выделения); принятие решения врачом о применении антибактериальных/антимикотических препаратов и препарата Лактожиналь® до включения пациентки в исследование; желание и способность пациентки подписать и датировать письменное информированное согласие об участии в исследовании до включения в него.

Критерии не включения: противопоказания к применению антибактериальных/антимикотических препаратов и/или препарата Лактожиналь® в соответствии с действующей инструкцией; рецидивирующие формы БВ или ВВК (4 и более рецидивов за последний год); пациентки, ранее включенные в это исследование, но выбывшие/исключенные из исследования по любой причине; инфекции, передаваемые половым путем, выявленные в течение данной беременности; применение любых пробиотиков (за исключением исследуемого препарата Лактожиналь® в подгруппах 1 и 3) на протяжении всего исследования.

Набор пациенток велся с июля по сентябрь 2020 г. в клиниках России, оказывающих амбулаторную медицинскую помощь беременным.

В исследование включено 100 женщин в III триместре беременности, которые в зависимости от установленного диагноза были распределены в 2 группы по 50 человек — группы БВ и ВВК. По 25 женщин из каждой группы (подгруппы 1 и 3) получали стандартную антибактериальную или антимикотическую терапию соответственно. Остальные 25 человек в каждой группе (подгруппы 2 и 4) после проведения стандартной противомикробной терапии получали вторым этапом пробиотический препарат Лактожиналь® (капсулы вагинальные с лиофилизирован-

ной культурой LCR не менее 10^8 КОЕ) по схеме: при БВ — по 1 капсуле утром и вечером в течение 7 дней или по 1 капсуле ежедневно в течение 14 дней; при ВВК — по 1 капсуле на ночь в течение 21 дня. Решение врача о назначении пациентке той или иной терапии (согласно утвержденным инструкциям по медицинскому применению лекарственных препаратов), а также о тактике дальнейшего наблюдения и лечения принималось до включения пациентки в исследование и независимо от него, что и определило неинтервенционный характер исследования.

Пациенток включали в исследование на сроке 28–32 нед. беременности (визит 1) и наблюдали до момента окончания всего курса терапии БВ или ВВК (визит 2) и далее до родоразрешения и выписки из роддома (визит 3).

Главным критерием оценки эффективности (первичная конечная точка) проводимой терапии являлась частота рецидивов БВ и ВВК после проведенного лечения до родов. Кроме того, в рамках исследования оценивали акушерские и перинатальные исходы родов, комплаентность при проводимой терапии (при помощи валидированного многофакторного «Опросника на исследование приверженности фармакотерапии», разработанного в лаборатории биометрических исследований НИМСИ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России), а также вид и продолжительность антибактериальной терапии БВ и ВВК в рутинной клинической практике. Безопасность проводимой терапии оценивали по общему количеству нежелательных явлений, стратифицированных по тяжести и частоте.

Анализ полученных данных имел исследовательский и описательный характер, проводился с использованием релевантных методов статистики (параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез с учетом типа и характера изучаемых переменных) в программе IBM SPSS 23. Количественные показатели представлены в виде (Me, min — max) и в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$). При тестировании гипотез (оценке имеющихся различий между группами) применяли двусторонний 5% уровень значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ данных выполняли в рамках популяции пациенток, включенных в исследование и для которых имелись данные по конечным точкам, т. е. завершивших исследование в соответствии с протоколом (per protocol). Общее количество пациенток, включенных в анализ, составило 100 (по 50 человек в каждой из двух групп или по 25 человек в каждой из четырех подгрупп).

Группы пациенток были однородными по ряду антропометрических, демографических и анамнестических показателей (табл. 1).

По характеру применявшейся лекарственной терапии (местные и системные противомикробные препараты) в течение данной беременности до включения в исследование подгруппы не различались ($p > 0,05$).

Анализ лекарственной терапии БВ и ВВК первого этапа не выявил достоверных различий между подгруппами ($p > 0,05$), что позволяет с большей уверенностью судить о влиянии непосредственно исследуемого препарата Лактожиналь® на результаты конечных точек исследования (табл. 2).

По первичному критерию оценки эффективности (частота рецидивов БВ и ВВК у пациенток после проведенного

лечения до родов) были выявлены статистически значимые различия между подгруппами ($p < 0,05$). Среди пациенток с БВ и ВВК, получивших пробиотическую терапию препаратом Лактожиналь®, не было рецидивов заболевания в течение всего периода исследования. В группах же только антибактериальной или антимикотической терапии рецидивы зарегистрированы у 10 (40%) пациенток с БВ (точный критерий Фишера, $p = 0,001$) и у 7 (28%) пациенток с ВВК (точный критерий Фишера, $p = 0,01$).

Можно сделать вывод, что применение препарата Лактожиналь® для восстановления микрофлоры влагалища после противомикробной терапии БВ и ВВК, снижая риск рецидивов заболевания, способствует благоприятному течению беременности до родов.

При оценке осложнений беременности, родов и послеродового периода было выявлено, что у пациенток с БВ, применявших пробиотическую терапию (подгруппа 1), реже встречалась анемия (4% против 28% в подгруппе 2, $p < 0,05$), а у пациенток с ВВК, применявших пробиотическую терапию (подгруппа 3), преждевременного разрыва плодных оболочек не отмечено, тогда как в подгруппе 4 данное осложнение регистрировали в 32% наблюдений ($p < 0,05$). Как известно, изменение микрофлоры влагалища и увеличение в ней количества патогенных микроорганизмов относятся к числу основных причин преждевременного излития околоплодных вод. Преждевременный разрыв околоплодных оболочек тесно связан с перинатальной инфекцией и в 10 раз повышает риск неонатального сепсиса, высокой перинатальной и младенческой смертности, а также гнойно-септических осложнений у матери [26].

Анализ остальных акушерских осложнений (преэклампсия, синдром задержки развития плода, патология околоплодных вод, угроза преждевременных родов, гемолитическая болезнь плода, плацентарная недостаточность, гипоксия плода в родах, послеродовой эндометрит, слабость родовой деятельности, лохиометра) не выявил значимых различий между сравниваемыми подгруппами ($p > 0,05$). Также установлено, что пациентки, не получившие пробиотическую терапию, чаще прибегали к повторному применению антибактериальных и антимикотических препаратов в течение беременности ($p < 0,05$), вероятно, ввиду развития последующих рецидивов заболевания в течение беременности до родов.

Срок и вид родоразрешения, а также оценка антропометрических показателей и состояния новорожденных по шкале Апгар значимо не различались между анализируемыми подгруппами ($p > 0,05$; табл. 3).

Уровень комплаентности при исследуемой терапии препаратом Лактожиналь® составил 157 ± 17 баллов, что определяется как достаточный уровень приверженности фармакотерапии.

За время исследования не было выявлено нежелательных явлений, связанных с исследуемой терапией. Следовательно, лечение препаратом Лактожиналь® безопасно для применения во время беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов проведенного многоцентрового проспективного сравнительного неинтервенционного исследования можно сделать вывод о достаточной эффективности и безопасности применения Лактожиналя для восстановления нормальной микро-

Таблица 1. Антропометрические, демографические и анамнестические характеристики пациенток
Table 1. Anthropometric, demographic, and anamnestic characteristics of women

Характеристика Characteristic	Группа БВ / BV group			Группа ВВК / VVC group		
	Подгруппа 1 (стандартная терапия) Subgroup 1 (standard treatment)	Подгруппа 2 (стандартная терапия + Лактожиналь®) Subgroup 2 (standard treatment + Lactogynal®)	ρ	Подгруппа 3 (стандартная терапия) Subgroup 3 (standard treatment)	Подгруппа 4 (стандартная терапия + Лактожиналь®) Subgroup 4 (standard treatment + Lactogynal®)	ρ
Возраст, лет / Age, years	29,8±1,1	29,1±1,2	0,691 ¹	32,6±1,0	30,4±0,9	0,124 ¹
Масса тела, кг / Weight, kg	68,4±1,2	72,3±2,3	0,133 ¹	67,6±1,6	66,8±2,0	0,743 ¹
Рост, см / Height, cm	168,1±1,0	167,9±1,3	0,930 ²	168,9±1,3	164,8±1,4	0,039 ²
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	24,3±0,5	25,6±0,7	0,237 ²	23,7±0,6	24,7±0,8	0,473 ²
Семейное положение: [*] Marital status: [*]						
в браке / married	88,0%	84,0%		100,0%	92,0%	
проживает отдельно / single	0%	0%		0%	4,0%	
сожительство / cohabitation	12,0%	16,0%	>0,05 ³	0%	4,0%	>0,05 ³
Образование: [*] Education: [*]						
полное высшее / completed higher	39,1%	36,4%		37,5%	38,1%	
неполное высшее / incomplete higher	0,0%	13,6%		4,2%	0,0%	
полное профессиональное senior vocational	26,1%	27,3%		29,2%	28,6%	
общее / general	34,8%	22,7%	>0,05 ³	29,2%	33,3%	>0,05 ⁴
Род деятельности: [*] Type of activity: [*]						
работает / employed	69,6%	56,6%		95,7%	76,2%	
безработная / unemployed	30,4%	30,4%	>0,05 ³	4,3%	19,0%	<0,05 ³
студентка / student	0,0%	13,0%		0,0%	4,8%	
Курящая [*] / Smoking [*]	20,0%	8,0%	>0,05 ³	8,0%	8,0%	>0,05 ³
Сопутствующие заболевания: [*] Comorbidities: [*]						
врожденная тромбофилия congenital thrombophilia	0,0%	4,0%	>0,05 ³	0,0%	4,0%	>0,05 ³
сахарный диабет / diabetes	4,0%	0,0%	>0,05 ³	0,0%	0,0%	-
гиперфункция щитовидной железы hyperthyroidism	0,0%	4,0%	>0,05 ³	0,0%	4,0%	>0,05 ³
гипофункция щитовидной железы hypothyroidism	24,0%	8,0%	0,247 ³	4,0%	12,0%	0,609 ⁴
СПКЯ / POS	4,0%	0,0%	>0,05 ³	4,0%	8,0%	>0,05 ³
артериальная гипертония / hypertension	16,0%	16,0%	>0,05 ³	0,0%	4,0%	>0,05 ³
заболевания почек и мочевыводящих путей renal and urinary diseases	8,0%	4,0%	>0,05 ³	8,0%	8,0%	>0,05 ³
сердечно-сосудистые заболевания cardiovascular diseases	12,0%	0,0%	0,245 ³	0,0%	0,0%	-
анемия / anemia	32,0%	28,0%	>0,05 ³	32,0%	36,0%	>0,05 ³
варикозная болезнь вен / varicose veins	16,0%	8,0%	0,667 ³	20,0%	4,0%	0,189 ³
Акушерский паритет Obstetrical parity						
срок беременности на момент включения в исследование, нед. pregnancy term at the enrollment, weeks	30,4±0,4	29,6±0,4	0,086 ²	30,2±0,6	30,8±0,5	0,359 ²
предыдущие беременности previous pregnancies	2 (1-5)	2 (1-5)	0,405 ²	3 (1-5)	3 (1-6)	0,713 ²
физиологические роды / vaginal delivery	1 (0-4)	0 (0-3)	0,228 ²	1 (0-2)	1 (0-2)	0,386 ²
оперативные роды / C-section	0 (0-2)	0 (0-2)	0,465 ²	0 (0-2)	0 (0-1)	0,332 ²
медицинские аборт / medical abortion	0 (0-3)	0 (0-2)	0,652 ²	0 (0-3)	0 (0-2)	0,646 ²
неразвивающаяся беременность blighted ovum	0 (0-1)	0 (0-2)	0,256 ²	0 (0-2)	0 (0-2)	1,000 ²

Таблица 1. Антропометрические, демографические и анамнестические характеристики пациенток (продолжение)
Table 1. Anthropometric, demographic, and anamnestic characteristics of women

Характеристика Characteristic	Группа БВ / BV group			Группа ВВК / VVC group		
	Подгруппа 1 (стандартная терапия) Subgroup 1 (standard treatment)	Подгруппа 2 (стандартная терапия + Лактожиналь®) Subgroup 2 (standard treatment + Lactogynal®)	p	Подгруппа 3 (стандартная терапия) Subgroup 3 (standard treatment)	Подгруппа 4 (стандартная терапия + Лактожиналь®) Subgroup 4 (standard treatment + Lactogynal®)	p
Осложнения текущей беременности* Complications of current pregnancy*						
рвота беременных / vomiting	28,0%	20,8%	0,742 ⁴	20,0%	33,3%	0,345 ⁴
преэклампсия / preeclampsia	8,3%	16,7%	0,666 ⁴	0,0%	0,0%	-
СЗРП / IUGR	4,2%	0,0%	1,000 ⁴	0,0%	0,0%	-
патология околоплодных вод disorders of amniotic fluid	0,0%	0,0%	-	0,0%	4,3%	0,489 ⁴
угроза выкидыша threatened miscarriage	52,0%	56,0%	0,777 ³	76,0%	45,8%	0,030 ³
Рецидивы заболевания (БВ и ВВК) за последний год* Recurrences of BV and VVC during the last year						
первый случай / first recurrence	84,0%	84,0%	>0,05 ³	76,0%	72,0%	>0,05 ³
2-3-й случай / 2nd/3rd recurrence	16,0%	16,0%	>0,05 ³	24,0%	28,0%	>0,05 ³

Примечание. * Процент пациенток от популяции исследуемой группы. СПКЯ — синдром поликистозных яичников, СЗРП — синдром задержки развития плода.

¹ t-критерий Стьюдента для независимых выборок; ² U-критерий Манна — Уитни; ³ критерий χ^2 Пирсона; ⁴ точный критерий Фишера.

Note: *, percentage of the group examined. POS, polycystic ovary syndrome, IUGR, intrauterine growth restriction.

¹ Student's t-test (for independent samples). ² Mann-Whitney U-test. ³ Pearson's χ^2 -test. ⁴ Fisher's exact test.

Таблица 2. Препараты первого этапа терапии БВ и ВВК
Table 2. First-step medications for BV and VCC treatment

Подгруппа Subgroup	Препараты первого этапа терапии First-step medications					p (критерий χ^2 Пирсона Pearson's χ^2 -test)
	БВ / BV					
Подгруппа Subgroup	Полижинакс Polygynax	Тержинан Tergynan	Повидон йод Povidone iodine	Метрогил гель Metrogyl gel	Бетадин Betadine	0,987
Подгруппа 1 (стандартная терапия) Subgroup 1 (standard therapy)	2 (8%)	4 (16%)	2 (8%)	8 (32%)	9 (36%)	
Подгруппа 2 (стандартная терапия + Лактожиналь®) Subgroup 2 (standard therapy + Lactogynal®)	3 (12%)	3 (12%)	2 (8%)	8 (32%)	9 (36%)	
БВК / VVC						
Подгруппа Subgroup	Пимафуцин Pimafucin	Полижинакс Polygynax	Натамицин Natamycin	Залаин Zalain	Бетадин Betadine	0,276
Подгруппа 3 (стандартная терапия) Subgroup 3 (standard therapy)	18 (72%)	0	0	0	2 (8%)	
Подгруппа 4 (стандартная терапия + Лактожиналь®) Subgroup 4 (standard therapy + Lactogynal®)	18 (72%)	1 (4%)	2 (8%)	4 (16%)	0	

флоры влагалища после противомикробной терапии БВ и для профилактики рецидивов ВВК у пациенток в III триместре беременности в рутинной клинической практике. Применение препарата Лактожиналь® в комплексной терапии БВ и ВВК, снижая риск рецидивов заболевания, способствует более благоприятному течению беременности

вплоть до родов. Следовательно, данный превентивный терапевтический подход позволяет минимизировать возможные акушерские и перинатальные риски, связанные с инфекционно-воспалительной и дисбиотической патологией влагалища, что согласуется с самыми современными принципами акушерства и гинекологии.

Таблица 3. Акушерские и перинатальные исходы

Table 3. Obstetrical and perinatal outcomes

Показатель Parameter	Группа БВ / BV group			Группа ВБК / VVC group		
	Подгруппа 1 (стандартная терапия) Subgroup 1 (standard treatment)	Подгруппа 2 (стандартная терапия + Лактожиналь®) Subgroup 2 (standard treatment + Lactogynal®)	<i>p</i>	Подгруппа 1 (стандартная терапия) Subgroup 1 (standard treatment)	Подгруппа 2 (стандартная терапия + Лактожиналь®) Subgroup 2 (standard treatment + Lactogynal®)	<i>p</i>
Срок родоразрешения, нед. Pregnancy by the time of delivery, weeks	38,8±0,2	39,0±0,2	0,537 ¹	38,5±0,3	38,9±0,2	0,071 ¹
Оперативное родоразрешение C-section	3 (12%)	6 (24%)	0,531 ²	6 (24%)	5 (20%)	0,514 ²
Пол новорожденных (муж./жен.) Gender of a newborn (M/F)	40% / 60%	40% / 60%	1,000 ²	76% / 24%	60% / 40%	0,230 ²
Масса новорожденного при рождении, г Birth weight, g	3355±38	3405±82	0,838 ¹	3334±63	3359±77	0,334 ¹
Рост новорожденного при рождении, см Birth length, cm	52,4±0,3	52,7±0,4	0,545 ¹	52,6±0,3	52,4±0,4	0,960 ¹
Апгар, 1-я минута, баллов Apgar score, min 1	7,8±0,1	7,8±0,1	0,671 ¹	7,6±0,1	7,8±0,1	0,158 ¹
Апгар, 5-я минута, баллов Apgar score, min 5	8,5±0,1	8,6±0,1	1,000 ¹	8,5±0,1	8,5±0,1	0,894 ¹

Примечание. ¹ U-критерий Манна — Уитни, ² критерий χ^2 Пирсона.

Note. ¹ Mann-Whitney U-test, ² Pearson's χ^2 -test.

Литература

- Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей (издание 2-е, исправленное). М.; 2019.
- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др., ред. Гинекология. Национальное руководство. 2-е издание. М.; 2017.
- Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020;245:143–148. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
- Лягяева О.И. Бактериальный вагиноз: современные возможности и перспективы длительного контроля. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(2):100–104. DOI: 10.17116/rosakush201919021100.
- Martin Lopez J.E. Candidiasis (vulvovaginal). BMJ Clin Evid. 2015;2015:0815. PMID: 25775428.
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Кокоева Д.Н. Эффективность и комплаентность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности. РМЖ. 2018;26(2–1):54–58.
- Dovnik A., Golle A., Novak D. et al. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2015;24(1):5–7. DOI: 10.15570/acta.2015.2.
- Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation. J Infect Dis. 2016;214(Suppl 1):S14–20. DOI: 10.1093/infdis/jiw159.
- Малова И.О. Острый вульвовагинальный кандидоз: новые возможности. Бюллетень медицинской науки. 2017;3(7):60–64.
- Манухин И.Б., Абашова Е.И., Базина М.И. и др. Лактобактерии LCR35 для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования). Акушерство и гинекология. 2018;12:132–140. DOI: 10.18565/aig.2018.12.
- Aguin T.J., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. Curr Infect Dis Rep. 2015;17(6):462. DOI: 10.1007/s11908-015-0462-0.
- Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. Crit Rev Microbiol. 2016;42(6):905–927. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
- Mtibia L., Fakhfakh N., Kallel A. et al. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. J Mycol Med. 2017;27(2):153–158. DOI: 10.1016/j.mycmed.2017.01.003.
- Прилепская В.Н., Мгерян А.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз (ВБК): клиника, диагностика и лечение. Акушерство и гинекология. 2019;S9:14–18.
- Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П. и др. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ). Акушерство и гинекология. 2017;6:135–142. DOI: 10.18565/aig.2017.6.
- Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.
- Chen X., Lu Y., Chen T., Li R. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:631972. DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972.
- Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. Int J Microbiol. 2017;4919404. DOI: 10.1155/2017/4919404.
- Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы. РМЖ. 2020;11(28):75–78.
- Манухин И.Б., Балан В.Е., Доброхотова Ю.Э. и др. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика. Акушерство и гинекология. 2020;6:105–114. DOI: 10.18565/aig.2020.6.105-114.
- Сгибнев А.В., Кремлева Е.А., Щетинина Ю.С., Черкасова Ю.И. Совместное применение антимикробных и пробиотических препаратов как способ повышения эффективности терапии генитальных инфекций. Акушерство и гинекология. 2018;4:113–118. DOI: 10.18565/aig.2018.4.
- Сгибнев А.В., Кремлева Е.А. Потенцирование активности антибиотиков метаболитами нормальной вагинальной микрофлоры. Акушерство и гинекология. 2017;3:108–114. DOI: 10.18565/aig.2017.3.

23. Манухин И.Б., Силаев К.А., Вученович Ю.Д. Влияние современной методики дородовой психопрофилактической подготовки беременных и альтернативных способов вагинального родоразрешения на течение и исход родов. *Акушерство и гинекология*. 2018;2:115–119. DOI: 10.18565/aig.2018.2.
24. Haahr T., Ersbøll A.S., Karlsen M.A. et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery — a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):850–860. DOI: 10.1111/aogs.12933.
25. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health*. 2019;19(1):25. DOI: 10.1186/s12905-019-0723-4.
26. Тошева И.И., Ихтиярова Г.А. Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. *PMЖ. Мать и дитя*. 2020;1:16–19. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19.

References

1. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract (2nd edition, revised). M.; 2019 (in Russ.).
2. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. *Gynecology. National leadership*. 2nd ed. M.; 2017 (in Russ.).
3. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;245:143–148. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.035.
4. Letyaeva O.I. Bacterial vaginosis: current opportunities and prospects for long-term control. *Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa*. 2019;19(2):100–104 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201919021100.
5. Martin Lopez J.E. Candidiasis (vulvovaginal). *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:0815. PMID: 25775428.
6. Tyutyunnik V.L., Khan N.E., Lomova N.A., Kokoeva D.N. Efficacy and compliance of vulvovaginal candidiasis therapy during pregnancy. *RMJ*. 2018;(2–1):54–58 (in Russ.).
7. Dovnik A., Golle A., Novak D. et al. Treatment of vulvovaginal candidiasis: a review of the literature. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2015;24(1):5–7. DOI: 10.15570/actaapa.2015.2.
8. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl 1):S14–20. DOI: 10.1093/infdis/jiw159.
9. Malova I.O. Acute vulvovaginal candidiasis: new opportunities. *Bulletin of Medical Science*. 2017;3(7):60–64 (in Russ.).
10. Manukhin I.B., Abashova E.I., Bazina M.I. et al. Lactobacteria LCR35 for prevention of relapse of vulvovaginal candidiasis: results of the multicenter open non-interventional study. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;12:132–140 (in Russ.) DOI: 10.18565/aig.2018.12.
11. Aguin T.J., Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy. *Curr Infect Dis Rep*. 2015;17(6):462. DOI: 10.1007/s11908-015-0462-0.
12. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(6):905–927. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
13. Mtibaa L., Fakhfakh N., Kallel A. et al. Vulvovaginal candidiasis: Etiology, symptomatology and risk factors. *J Mycol Med*. 2017;27(2):153–158. DOI: 10.1016/j.mycmed.2017.01.003.
14. Prilepskaya V.N., Mheryan A.N., Bayramova G.R. Vulvovaginal candidiasis (VVC): clinic, diagnosis and treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;S9:14–18 (in Russ.).
15. Bashmakova N.V., Volkova N.Yu., Gnatko E.P. et al. Probiotic for the prevention of relapses of vulvovaginal candidiasis (results of the international multicenter open study REVOLACT). *Obstetrics and Gynecology*. 2017;6:135–142 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.6.
16. Redelinguys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial vaginosis: current diagnostic avenues and future opportunities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.
17. Chen X., Lu Y., Chen T., Li R. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:631972. DOI: 10.3389/fcimb.2021.631972.
18. Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. *Int J Microbiol*. 2017;4919404. DOI: 10.1155/2017/4919404.
19. Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Bacterial vaginosis. Possible solutions to the problem. *RMJ*. 2020;11:76–78 (in Russ.).
20. Manukhin I.B., Balan V.E., Dobrokhotova Yu.E. et al. New possibilities of therapy bacterial vaginosis: experience an antibiotic used concurrently with a prebiotic in bacterial vaginosis. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;6:105–114 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.6.105-114.
21. Sgibnev A.V., Kremleva E.A., Shchetinina Yu.S., Cherkasova Yu.I. Combined use of antibiotics and probiotics as a way to enhance the efficiency of treatment for genital infections. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;(4):113–118 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.4.
22. Sgibnev A.V., Kremleva E.A. Metabolites of the normal vaginal microflora increase the activity of antibiotics. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;3:108–114 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.3.
23. Manukhin I.B., Silaev K.A., Vuchenovitch Yu.D. The influence of modern methods of prenatal psychoprophylactic preparation of pregnant women and alternative methods of vaginal delivery on the course and outcome of childbirth. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;2:115–119 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.2.
24. Haahr T., Ersbøll A.S., Karlsen M.A. et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery — a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(8):850–860. DOI: 10.1111/aogs.12933.
25. Buggio L., Somigliana E., Borghi A., Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health*. 2019;19(1):25. DOI: 10.1186/s12905-019-0723-4.
26. Tosheva I.I., Ikhtiyarova G.A. Pregnancy outcomes in preterm premature rupture of the membranes. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(1):16–19 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-1-16-19.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Радзинский Виктор Евсеевич — член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом неонатологии ФГАУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3; ORCID iD 0000-0003-4956-0466.

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

Ордянец Ирина Михайловна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом неонатологии ФГАУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 21, корп. 3; ORCID iD 0000-0001-5882-9995.

Балан Вера Ефимовна — д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ; 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; ORCID iD 0000-0002-2364-6838.

Тихомирова Елена Владиславовна — к.м.н., научный сотрудник поликлинического отделения, ГБУЗ МО МОНИИАГ; 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; ORCID iD 0000-0002-2977-323X.

Сахаутдиновна Индира Венеровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-2908-8275.

Зулкарнеева Эльмира Маратовна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.

Контактная информация: Манухин Игорь Борисович, e-mail: katemanu@mail.ru.

Источник финансирования: исследование проведено при поддержке ООО «Безен Хелскеа Рус».

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.06.2021.

Поступила после рецензирования 08.07.2021.

Принята в печать 02.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Viktor E. Radzinskiy — Corresponding Member of RAS, Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology with the Course of Neonatology, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4956-0466.

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

Irina M. Ordiyants — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology with the Course of Neonatology, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5882-9995.

Vera E. Balan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Polyclinic Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics & Gynecology; 22A Build. 2, Pokrovka str.,

Moscow, 101000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2364-6838.

Elena V. Tikhomirova — C. Sc. (Med.), researcher of the Polyclinic Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics & Gynecology; 22A Build. 2, Pokrovka str., Moscow, 101000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2977-323X.

Indira V. Sakhautdinova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2908-8275.

Elmira M. Zulkarneeva — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation.

Contact information: Igor B. Manukhin, e-mail: katemanu@mail.ru.

Financial Disclosure: the study was conducted with the support of Besins Healthcare RUS LLC. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 15.06.2021.

Received 08.07.2021.

Accepted 02.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-201-208

Лечение неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных с использованием комбинированных препаратов местного действия

Е.В. Шапошникова¹, М.И. Базина¹, М.М. Менцик², Е.В. Шагеева², Н.В. Жирова¹, Т.А. Шагеев¹¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия²КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить клинико-лабораторную эффективность использования комбинированного препарата (метронидазол 10 мг + клотримазол 20 мг (М+К) в 1 г геля) при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре. **Материал и методы:** в исследование включено 105 беременных, находившихся в акушерском отделении патологии беременности. Основную группу составили 53 пациентки, получавшие лечение препаратом М+К в дозе 5 г (1 полный аппликатор) 2 р/сут в течение 5 дней. Пациентки группы сравнения (n=52) получали интравaginaльные суппозитории (500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата) по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 7 дней. Все беременные принимали перорально пробиотические штаммы лиофилизированных лактобактерий по 1 капсуле утром и вечером в течение 7 дней. Первичными критериями оценки эффективности терапии были динамика жалоб, данных объективного осмотра *per speculum*, рН-метрии вагинальной жидкости, результатов микроскопического исследования влагалищных мазков. Вторичными критериями оценки явились: характер начала родовой деятельности, общая продолжительность и особенности течения родов, развитие признаков хориоамнионита и внутриамниотической инфекции плода, родового травматизма, состояние новорожденного по шкале Апгар, особенности течения послеродового периода.

Результаты исследования: после лечения отсутствие жалоб констатировали у 50 (94,3%) и 47 (90,4%) пациенток основной группы и группы сравнения соответственно (p=0,45). Локальный дискомфорт в момент введения препарата отмечали 3 (5,7%) и 4 (7,7%) пациентки основной группы и группы сравнения соответственно (p=0,68). На высокую удовлетворенность от использования препарата указали 47 (88,7%) беременных основной группы. Нормализация числа лейкоцитов имела место у 49 (92,4%) пациенток основной группы и у 49 (94,2%) пациенток группы сравнения (в обоих случаях p<0,05 по сравнению с исходным уровнем). В основной группе выросло количество пациенток с умеренным и большим количеством грамположительных палочек — 29 (54,7%) (p<0,05). Группы не различались по способу родоразрешения, средней продолжительности родов и оценке состояния новорожденных. Гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде не выявлено ни в одной группе.

Заключение: в исследовании получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности терапии с использованием комбинированного препарата М+К в форме вагинального геля при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, неспецифический вульвовагинит, местная терапия, метронидазол, клотримазол.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шапошникова Е.В., Базина М.И., Менцик М.М. и др. Лечение неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных с использованием комбинированных препаратов местного действия. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):201–208. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-201-208.

Treatment for mixed non-specific vulvovaginitis in pregnant women using combined topical preparations

E.V. Shaposhnikova¹, M.I. Bazina¹, M.M. Mentsik², E.V. Shageeva², N.V. Zhirova¹, T.A. Shageev¹¹Prof. V.F. Voino-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation²I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess clinical laboratory efficacy of a combined medication (metronidazole 10 mg + clotrimazole 20 mg in 1 g of gel, M + C) for mixed non-specific vulvovaginitis in the 3rd trimester of pregnancy.

Patients and Methods: this study enrolled 105 pregnant women admitted to the Obstetrical Department of Pregnancy Diseases. The study group included 53 women who received M + C (5 g, one full applicator) twice daily for five days. The comparison group included 52 women who received a vaginal suppository (metronidazole 500 mg + sodium miconazole 100 mg) twice daily for seven days. In addition, all women received peroral probiotic strains of lyophilized Lactobacilli (one capsule twice daily for seven days). Primary endpoints were changes in complaints, speculum exam findings, vaginal pH-metry, and vaginal smears. Secondary endpoints were the type of delivery beginning, overall duration and specificity of the delivery process, signs of chorioamnionitis, intraamniotic fetal infection, birth injury, Apgar score, and specificity of the postnatal period.

Results: 50 women of the study group (94.3%) and 47 women of the comparison group (90.4%) presented with no complaints after the treatment course (p=0.45). Local discomfort at the time of drug administration was reported in three women of the study group (5.7%) and four women of the comparison group (7.7%) (p=0.68). Forty-seven women of the study group (88.7%) reported being highly satisfied with M + C.

Normalization of WBC counts was seen in 49 women of the study group (92.4%) and 49 women of the comparison group (94.2%) ($p < 0.05$ compared to baseline in both groups). The number of women with moderate and high gram-positive rod counts increased in the study group ($n = 29$, 54.7%; $p < 0.05$). No differences in delivery type, mean delivery time, and Apgar score were reported. No postnatal purulent septic complications were revealed in either group.

Conclusions: combined vaginal gel containing metronidazole 10 mg and clotrimazole 20 mg is highly effective for mixed non-specific vulvovaginitis in the 3rd trimester of pregnancy.

KEYWORDS: pregnancy, non-specific vulvovaginitis, topical treatment, vulvovaginitis, clotrimazole.

FOR CITATION: Shaposhnikova E.V., Bazina M.I., Mentsik M.M. et al. Treatment for mixed non-specific vulvovaginitis in pregnant women using combined topical preparations. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):201–208 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-201-208.

ВВЕДЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени научные данные и клинические протоколы свидетельствуют о значимой роли инфекционных факторов в развитии ряда гестационных осложнений второй половины беременности и реализации послеродовых гнойно-септических заболеваний [1]. Восходящий путь проникновения микроорганизмов в плодные оболочки и амниотическую полость из нижних отделов генитального тракта рассматривается как один из факторов, способствующих преждевременному разрыву плодных оболочек и запуску преждевременных родов [2]. Преждевременные роды являются полиэтиологичным событием. Инфекционные причины, такие как бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), гонорея, хламидиоз, трихомониаз, а также инфекции, вызываемые стрептококком группы В, очень значимы в патогенезе развития, хотя и относятся к потенциально модифицируемым факторам риска с возможностью их своевременной диагностики, медикаментозного воздействия на данный этиологический фактор с целью улучшения перинатальных исходов [3].

«Золотым стандартом» диагностики заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей у женщин репродуктивного возраста, являются: микроскопическое исследование нативных и/или окрашенных по Граму биологических материалов, полученных из верхней трети боковых сводов влагалища, рН-метрия влагалищного отделяемого, а также использование полимеразной цепной реакции в режиме реального времени [4]. Однако ввиду частого бессимптомного или малосимптомного течения инфекций нижнего отдела генитального тракта возможность своевременного выявления заболевания ограничена. Чаще всего инфекционные агенты обнаруживаются при появлении клинических симптомов либо при обращении пациентки к акушеру-гинекологу с жалобами на патологические выделения из половых путей. Алгоритм обследования при беременности подразумевает рутинное микроскопическое исследование влагалищных мазков в I и III триместрах при нормально протекающей беременности и внепланово при наличии клинической симптоматики [5].

Особенность ведения беременных с нарушением влагалищного биотопа на современном этапе подразумевает, что чаще встречаются заболевания, имеющие смешанную этиологию, вызванные одновременным наличием у пациентки сочетания двух и более групп микроорганизмов в виде микст- и коинфекций, ассоциированных с условно-патогенными бактериями (*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, транзитная флора), грибами рода *Candida*, инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), вирусами, причем их сочетание может быть разнообразным,

создавая определенные трудности в диагностике и выборе адекватной терапии инфекции [6]. К наиболее распространенным заболеваниям урогенитального тракта во время беременности относят различные сочетания неспецифических микст-инфекций: БВ, ВВК и аэробного вульвовагинита [2, 4, 7]. Показаниями к лечению ВВК и БВ являются наличие клинических проявлений при лабораторно подтвержденном диагнозе, а также бессимптомное носительство у женщин во время беременности, подтвержденное обнаружением возбудителей в ходе лабораторных исследований [4]. В настоящее время время отдаются предпочтение использованию топических форм препаратов для лечения неосложненной смешанной генитальной инфекции во время беременности, что обеспечивает возможность создания высоких концентраций лекарственного препарата на поверхности слизистой оболочки при низкой системной токсичности [1, 4]. Выбор препарата для лечения таких пациенток должен быть обусловлен не только возможностью воздействия на все этиологически значимые микроорганизмы с учетом лабораторного подтверждения возбудителя, но и определением соотношения польза/риск для пациентки/плода [8, 9].

С учетом вышеизложенного наше внимание привлечен комбинированный препарат, сочетающий в своем составе основные компоненты (10 мг метронидазола и 20 мг клотримазола в 1 г препарата), взаимно дополняющие друг друга [10, 11]. Интравагинальный путь введения обеспечивает низкие концентрации в сыровотке крови и риск системных побочных эффектов [12] при локальном попадании препарата в очаг инфекционного процесса; это становится возможным благодаря двухразовой аппликации, что создает и поддерживает стабильную концентрацию клотримазола в вагинальном секрете в течение 48–72 ч. Препарат имеет гелевую форму, что обеспечивает стабильность в процессе хранения и однородность лекарственной формы, а текучесть и пластическая вязкость определяют скорость высвобождения действующих веществ из лекарственной формы, повышая биоадгезивные свойства: лучшее перемешивание с влагалищным секретом и равномерное распределение по слизистой оболочке влагалища [13]. Данные литературы свидетельствуют о том, что относительная биодоступность вагинального геля в 2 раза выше биодоступности одноразовой дозы влагалищных таблеток метронидазола (500 мг), чем обусловлен высокий терапевтический эффект при применении низких концентраций лекарственного препарата [14].

Цель исследования: изучить клинико-лабораторную эффективность использования комбинированного препарата (метронидазол 10 мг + клотримазол 20 мг в 1 г геля) при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное неконтролируемое открытое сравнительное исследование в параллельных группах. Под наблюдением было 105 беременных, находившихся на этапе дородовой госпитализации в акушерском отделении патологии беременности родильного дома КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона». Из них случайным распределением в основную группу вошли 53 пациентки, в группу сравнения — 52 беременные. Набор пациенток осуществлялся с августа 2020 г. по апрель 2021 г.

Критерии включения: срок гестации — III триместр беременности (от 37⁰⁻⁶ до 39⁰⁻² недель на момент начала лечения); наличие/отсутствие клинических проявлений при лабораторно подтвержденном диагнозе БВ или ВВК; отсутствие тяжелых экстрагенитальных заболеваний или гестационных осложнений, требующих экстренного родоразрешения; информированное добровольное согласие пациентки на проведение лечебных мероприятий с соблюдением четкого приема препарата (согласно инструкции к лекарственному средству).

Критерии исключения: I и II триместры беременности, повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, использование системной или топической антибиотикотерапии в течение 1 мес. перед исследованием, выявленные ИППП, острый воспалительный процесс другой локализации в момент в течение 30 дней до проводимого исследования.

Пациентки основной группы (n=53) получали лечение препаратом Метрогил®Плюс, содержащим 10 мг метронидазола и 20 мг клотримазола в 1 г геля (М+К) в течение 5 дней. Лекарственное средство беременные вводили интравагинально, самостоятельно с помощью индивидуальных одноразовых аппликаторов, согласно инструкции к использованию лекарственного препарата (рекомендуемая доза составила 5 г (1 полный аппликатор) 2 р/сут — утром и вечером). Пациенткам группы сравнения (n=52) проведен курс лечения с использованием интравагинальных суппозиторий (500 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата) по 1 суппозиторию 2 р/сут — утром и вечером в течение 7 дней. Для восстановления состояния нормоценоза влагалища все беременные получали перорально пробиотические штаммы лиофилизированных лактобактерий *Lactobacillus rhamnosus* GR-1® и *Lactobacillus reuteri* RC-14® по 1 капсуле утром и вечером в течение 7 дней.

У всех пациенток проводили оценку антропометрических данных, акушерско-гинекологического и экстрагенитального анамнеза. Диагноз БВ и ВВК подтверждали наличием жалоб (обильные патологические выделения из половых путей, зуд и жжение в области наружных половых органов, дискомфорт, дизурические расстройства, неприятный запах), данными объективного осмотра *per speculum* (гиперемия, отек слизистой влагалища, патологические выделения (бели)), рН-метрии вагинальной жидкости, микроскопического исследования влагалищных мазков (увеличение 1000) и после лечения. Для дифференциально-диагностической окраски микроорганизмов отделяемого влагалища и шейки матки по Граму использовали «Диахим-набор», НПФ «Арбис +». Указанные исследования проводили до и после лечения.

Первичными критериями оценки эффективности проведенной терапии были: динамика жалоб, данных объективного осмотра *per speculum*, рН-метрии вагинальной жидкости, микроскопического исследования влагалищных мазков, наличие побочных эффектов (локальный

дискомфорт / боль при введении, кровянистые выделения из половых путей) на протяжении всего периода наблюдения и удовлетворенность при использовании препаратов. Вторичными критериями явились: характер начала родовой деятельности, общая продолжительность и особенности течения родов (влагалищные/оперативные), развитие признаков хориоамнионита и внутриамниотической инфекции плода, родового травматизма (разрыв шейки матки, влагалища), состояние новорожденного на 1-й и 5-й минуте после рождения по шкале Апгар, особенности течения послеродового периода.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. При анализе количественных признаков проводили проверку на нормальность распределения, вычисляли среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Для условно количественных (порядковых) признаков вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах (Q1; Q3). При оценке качественных показателей вычисляли фактические и относительные частоты наблюдений (абс., %). Изучение взаимосвязи между парами качественных признаков проводили путем анализа парных таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст беременных основной группы составил 29,5±5,5 года, группы сравнения — 30,4±5,6 года ($p=0,81$), срок беременности пациенток при включении в исследование — 37,7±0,6 нед. и 38,1±0,5 нед. ($p=0,52$) соответственно.

Статистически значимых различий в группах сравнения по возрасту, образованию, социальному статусу, семейному положению, акушерско-гинекологическому анамнезу, сопутствующим экстрагенитальным заболеваниям и массовым показателям не было (табл. 1).

Так, в обеих группах преобладали женщины с предстоящими повторными родами и имеющие в анамнезе прерывание беременности путем проведения искусственного аборта. В структуре экстрагенитальных заболеваний у обследованных с наибольшей частотой наблюдались заболевания органов кровообращения, нарушения углеводного обмена и манифестный или субклинический гипотиреоз, ожирение, а также заболевания почек и мочевыделительной системы (см. табл. 1). Наличие у пациенток обеих групп анамнеза, отягощенного экстрагенитальными заболеваниями, являлось показанием к дородовой госпитализации в акушерский стационар с целью родоразрешения в сроке до 38–39 нед. [1, 15]. Среди осложнений настоящей беременности в группах регистрировали хроническую плацентарную недостаточность, нарушение количества околоплодных вод, угрозу прерывания беременности, анемию легкой степени (см. табл. 1).

Воспалительные заболевания генитального тракта в анамнезе и выявленные в I и II триместрах настоящей беременности имели место у 25 (47,2%) и 23 (43,4%) пациенток основной группы у 23 (44,2%) и 20 (38,5%) женщин группы сравнения. По-видимому, реализация воспалительного процесса в поздние сроки беременности у пациенток обеих групп обусловлена не только физио-

Таблица 1. Клинико-социальная характеристика беременных
Table 1. Clinical social characteristics of pregnant women

Характеристика Parameter	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	p (критерий χ^2 Пирсона) p (Pearson's chi-squared test)
Образование: / Education: высшее / higher среднее и среднее специальное / (specialized) secondary другое (в процессе обучения) / other (studying)	32 (60,4%) 16 (30,2%) 5 (9,4%)	36 (69,2%) 14 (26,9%) 2 (3,9%)	0,34 0,71 0,25
Социальный статус: / Social status: работающая / employed домохозяйка / housewife	43 (81,1%) 10 (18,9%)	36 (69,2%) 16 (30,8%)	0,16 0,16
Семейное положение: / Marital status: в браке / married в гражданском союзе / common-law partners	35 (66,0%) 18 (34,0%)	39 (75,0%) 13 (25%)	0,32 0,32
Менструальная функция: / Menses: нерегулярные месячные / irregular другие нарушения / other menstrual disorders	5 (9,4%) 4 (7,6%)	6 (11,5%) 2 (3,9%)	0,46 0,70
Аборты в анамнезе / Prior abortions	17 (32,1%)	21 (40,4%)	0,38
Повторнородящие / Multiparous	30 (56,6%)	32 (61,5%)	0,61
Гинекологические заболевания в анамнезе (ВЗОМТ, вагинит) Prior gynecological disorders (PID, vaginitis)	25 (47,2%)	23 (44,2%)	0,76
Осложнения настоящей беременности: / Complications of current pregnancy: угроза прерывания в I и II триместрах / threatened miscarriage in the 1 st & 2 nd trimesters анемия легкой степени / mild anemia хроническая плацентарная недостаточность / placental insufficiency много/маловодие / hydramnios/oligohydramnios	19 (35,9%) 23 (43,4%) 12 (22,6%) 11 (20,8%)	16 (30,8%) 18 (34,6%) 8 (15,4%) 13 (25,0%)	0,58 0,36 0,34 0,61
Экстрагенитальные заболевания: / Extragenital disorders: ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²) / obesity (BMI ≥ 30 kg/m ²) гестационный сахарный диабет / gestational diabetes сахарный диабет 1 типа / type 1 diabetes гипотиреоз / hypothyroidism заболевания органов кровообращения / cardiovascular disorders патология почек и мочевыделительной системы / kidney and urinary disorders	18 (30,4%) 16 (30,2%) 3 (5,7%) 9 (16,9%) 23 (43,4%) 8 (15,1%)	16 (30,8%) 13 (25,0%) 2 (3,9%) 7 (13,5%) 19 (36,5%) 6 (11,5%)	0,73 0,55 0,66 0,62 0,47 0,59

Примечание. ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза, ИМТ — индекс массы тела.

Note: PID — pelvic inflammatory disease, BMI — body mass index.

логическими изменениями в III триместре (гормональный фон и pH среды влагалища), но и склонностью к рецидивированию, что способствует повышению частоты возникновения неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных.

Диагноз неспецифического вульвовагинита смешанной этиологии был поставлен у всех беременных (критерий формирования выборки). Основными жалобами пациенток основной группы и группы сравнения были: обильные выделения из половых путей — у 44 (83,0%) и 37 (71,2%) пациенток соответственно ($p=0,15$), неприятный запах — у 25 (47,2%) и 34 (65,4%) пациенток соответственно ($p=0,06$), зуд и жжение в области наружных половых органов — в 38 (71,7%) и 28 (53,9%) наблюдениях соответственно ($p=0,06$). При микроскопическом исследовании вагинальных мазков у пациенток обеих групп до лечения было выявлено повышенное количество лейкоцитов, мелкие грамвариабельных и грамтрицательных кокков, наличие ключевых клеток, дрожжевых клеток или псевдомонии при одновременном выявлении единичных грамположительных палочек (табл. 2).

Основным критерием оценки эффективности проведенной терапии являлась частота достижения общего терапевтического эффекта, определяемого по суммарному крите-

рию клинической (субъективное купирование симптомов) и лабораторной (нормализация лабораторных критериев) излеченности у пациенток групп сравнения. Установлено, что после окончания курса терапии пациентки обеих групп отмечали улучшение состояния: уменьшение количества выделений, выраженности локальных проявлений в виде зуда и жжения. Так, отсутствие жалоб было диагностировано у 50 (94,3%) ($p<0,05$) и 47 (90,4%) ($p<0,05$) пациенток основной группы и группы сравнения соответственно при отсутствии статистической значимости различий между группами ($p=0,45$). Патологических симптомов поражения вульвы, шейки и влагалища при исследовании в зеркалах у пациенток исследуемых групп обнаружено не было. Побочные эффекты встречались редко и проявлялись локальным дискомфортом в момент введения препарата у 3 (5,7%) и у 4 (7,7%) пациенток основной группы и группы сравнения соответственно ($p=0,68$). Случаев болевого синдрома, кровянистых выделений из половых путей в течение всего времени проведения терапии у беременных обеих групп не выявлено. Удовлетворенность от использования препарата и удобство применения в условиях стационара (благодаря наличию одноразовых аппликаторов для введения препарата) отметили 47 (88,7%) беременных основной группы.

Таблица 2. Показатели лабораторной эффективности в динамике**Table 2.** Pattern of changes in laboratory efficacy parameters

Характеристика / Parameter	Основная группа / Study group		Группа сравнения / Comparison group		p (критерий χ^2 Пирсона) p (Pearson's chi-squared test)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment		
Лейкоциты >20 в п/зр / WBC >20 per VoF	45 (84,9%)	4 (7,6%)*	39 (75,0%)	3 (5,8%)*	0,71	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	16 (30,2%)	3 (5,7%)*	23 (44,2%)	3 (5,8%)*	0,98	
<i>Candida albicans</i> (>10 ⁴)	26 (49,1%)	-	32 (61,5%)	-		
Грам(+/-) кокки в п/зр: / Gram pos/neg cocci, per VoF	единичные / single (1–10)	3 (5,7%)	17 (32,1%)*	4 (7,7%)	23 (44,2%)*	0,20
	умеренное количество / moderate (11–100)	15 (28,3%)	29 (54,7%)*	12 (23,1%)	22 (42,3%)*	0,20
	большое количество / high (>100)	35 (66,0%)	7 (13,2%)*	36 (69,2%)	7 (13,5%)*	0,97
Грам(+) палочки, в п/зр: Gram-pos rods, per VoF	единичные / single (1–10)	33 (62,3%)	24 (45,3%)	25 (48,1%)	17 (32,7%)	0,12
	умеренное количество / moderate (11–100)	20 (37,7%)	19 (35,8%)	27 (51,9%)	26 (50,0%)	0,14
	большое количество / high (>100)	-	10 (18,9%)*	-	9 (17,3%)*	0,84
pH >4,5	49 (92,5%)	4 (7,6%)*	47 (90,4%)	3 (5,8%)*	0,71	

Примечание. * — статистическая значимость различий в группе до и после лечения ($\chi^2 < 0,001$, $p < 0,05$).

Note: *, significant differences in the group before and after treatment ($\chi^2 < 0,001$, $p < 0,05$).

Таблица 3. Характеристика исхода родов**Table 3.** Delivery outcomes

Вид родоразрешения Type of delivery	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	p (критерий χ^2 Пирсона) p (Pearson's chi-squared test)	
Влагалищное родоразрешение, из них: / Vaginal delivery:	42 (79,2%)	43 (82,7%)	0,65	
	спонтанное начало родовой деятельности / spontaneous vaginal delivery	29 (69,1%)	34 (79,1%)	0,29
	индуцированные роды / labor induction	13 (30,9%)	9 (20,9%)	0,29
	быстрые, стремительные роды / precipitous (rapid) labor	6 (14,3%)	5 (11,6%)	0,72
	травмы родового канала (разрыв шейки матки, влагалища) injuries to the birth canal (cervical and vaginal tears)	4 (9,5%)	4 (9,3%)	0,97
Родоразрешение путем операции кесарева сечения, из них: / C-section:	11 (20,8%)	9 (17,3%)	0,65	
	плановое / planned	8 (72,7%)	8 (88,9%)	0,37
	экстренное / emergency	3 (27,3%)	1 (11,1%)	0,37

Оценка микроскопии (см. табл. 2) после проведенной терапии показала, что количество пациенток с нормальным числом лейкоцитов (лабораторный критерий излеченности) в основной группе стало 49 (92,4%), в группе сравнения — также 49 (94,2%), что было статистически значимо ($p < 0,05$) больше, чем исходно в обеих группах, при отсутствии статистически значимой разницы между группами ($p = 0,71$). У пациенток обеих групп не отмечено случаев диагностирования условных патогенов в клинически значимом титре (*Candida albicans* (более 10⁴)), присутствие *Gardnerella vaginalis* констатировали у 3 (5,7%) пациенток основной группы и у 3 (5,8%) — группы сравнения ($p = 0,98$). Использование препарата М+К в течение 5 дней способствовало уменьшению концентрации мелких грамвариабельных и грамотрицательных кокков в сторону преобладания пациенток с единичным (1–10 в п/зр) и умеренным (11–100 п/зр) количеством микроорганизмов при достоверном увеличении количества пациенток с умеренным и большим количеством грамположительных палочек (см. табл. 2), что доказывает отсутствие влияния препарата на лактобациллярную флору. В условиях нормализации показателей влагалищного биотопа pH влагалищной жидкости более 4,5 регистрировали в единичных случаях (см. табл. 2).

Анализ течения родов (табл. 3) показал, что влагалищное родоразрешение имело место у 42 (79,2%) пациенток основной группы и у 43 (82,7%) — группы сравнения, причем в подавляющем большинстве случаев наблюдалось самостоятельное начало родовой деятельности.

Средняя продолжительность родов в основной группе составила 372,5±120,9 мин, в группе сравнения — 431,3±130,2 мин ($p = 0,74$). Быстрые роды диагностированы у 6 (14,3%) пациенток основной группы и у 5 (11,6%) пациенток группы сравнения ($p = 0,72$). Продолжительность родов более 24 ч не наблюдалась ни в одной группе. Группы были сопоставимы по частоте выполнения операции кесарева сечения, причем в обеих группах оно, как правило, имело плановый характер (см. табл. 3). Масса тела новорожденных у матерей основной группы и группы сравнения была 3390,9±380,9 г и 3557,4±414,4 г соответственно ($p = 0,77$). Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составила 8 (8; 9) баллов, на 5-й минуте — 9 (8; 9) баллов в основной группе и 8 (7; 9) и 9 (8; 9) баллов в группе сравнения соответственно ($p = 0,93$). Рождение детей с признаками реализации внутриамниотической инфекции в исследованных группах не отмечено. Гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде не выявлено ни в одной группе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резолюция мультидисциплинарной встречи экспертов на тему «Диагностика и лечение вульвовагинальных инфекций сегодня. Реальная клиническая практика» рекомендует к использованию в работе акушера-гинеколога современных комбинированных топических лекарственных препаратов, имеющих в своем составе препараты из группы имидазолов (метронидазол, обладающий активностью в отношении простейших, факультативных анаэробов) и из группы азолов, с доказанной безопасностью и эффективностью в отношении кандидозной инфекции [16].

Наиболее изученной в настоящее время комбинацией лекарственных препаратов при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии у женщин как на прегравидарном этапе, так и во время беременности является сочетание метронидазола и миконазола, обладающее антибактериальным, противопротозойным и противогрибковым действием. Исследования показывают высокую эффективность различных схем дозирования препаратов. Так, оценка эффективности и переносимости лекарственного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола, при лечении в течение 7 дней БВ и ВВК у беременных во II триместре выявила высокую терапевтическую эффективность в группе беременных с БВ — 96% (48/51) и в группе с ВВК — 94,2% (65/71) [17]. Аналогичный эффект был получен при использовании 500 мг метронидазола + 100 мг миконазола [18]. Положительный эффект при оценке субъективных и лабораторных показателей у пациенток с БВ на фоне лечения через 14 дней после проведенной терапии был достигнут в виде нормализации клинической и микроскопической картины в 92% в 94,2% случаев соответственно на фоне хорошей переносимости лекарственного препарата. Полученные собственные результаты показывают сопоставимую эффективность проведенной терапии по критерию клинической и лабораторной излеченности в 90,4% и 88,5% случаев соответственно у пациенток группы сравнения, но несколько превышают показатели, полученные ранее E. Ozyurt et al. [19], при которых общий микробиологический уровень излечения смешанных инфекций составил 86% (из них 93% — трихомониаз + БВ и 73% — БВ + ВВК).

Исследования с использованием топических препаратов для лечения вульвовагинальных инфекций смешанной этиологии на гелевой основе с содержанием 10 мг метронидазола и 20 мг клотримазола в 1 г геля показали высокую биодоступность вагинального геля по сравнению с вагинальными таблетками [20]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности препарата М+К *in vitro* в отношении ключевых микроорганизмов, вызывающих БВ (*G. vaginalis* и *A. vaginae*) и ВВК (*C. albicans* и *C. glabrata*) при отсутствии влияния на основные виды лактобацилл — *L. iners* и *L. crispatus* [21].

Исследование с включением 200 беременных женщин с вагинальными инфекциями неспецифической этиологии, получивших лечение вагинальным гелем (М+К), в сравнении с пациентками (n=100), которых лечили вагинальными таблетками (метронидазол 100 мг + миконазола нитрат 100 мг), продемонстрировало высокую клинико-лабораторную эффективность двухэтапной терапии неспецифических вагинальных инфекций в сравниваемых группах по окончании курса лечения (100% в обеих группах) и спустя 1 мес. наблюдения (99,0% против 94,0% соответственно, $p > 0,1$), при сохранении высокой клинико-лабораторной

эффективности через 2 мес. у беременных основной группы — 98,0% против 90,0% в группе контроля ($p < 0,05$), с более низкой частотой осложнений беременности (8,0% против 20,0%, $p < 0,05$), родов и послеродового периода (18,0% против 37,0%, $p < 0,01$) соответственно [10]. Полученные нами данные выявили сопоставимую эффективность препарата М+К при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в конце III триместра по частоте достижения клинической и лабораторной излеченности у 94,3% и 86,8% пациенток основной группы. Другое пилотное исследование показало высокую эффективность при использовании вагинального геля (М+К) у беременных с ВВК и подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 во II триместре беременности по критерию терапевтической излеченности у 96,9% (31/32) пациенток с частотой рецидивов в 37–39 нед. 9,4% (3/32) случаев [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование эффективных схем лечения с возможным воздействием на все этиологические значимые патогены — основной принцип ведения пациенток с воспалительными заболеваниями генитального тракта смешанной этиологии. Выбор препарата для лечения неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре должен быть обусловлен не только включением лекарственного средства в действующие клинические рекомендации и отсутствием противопоказаний, но и высокой эффективностью и низкой токсичностью при ограниченном времени для проведения терапии. Интравагинальный путь введения является предпочтительным, а использование комбинированных форм на гелевой основе поддерживает однородность лекарственной формы и равномерное распределение по слизистой оболочке влагалища, обеспечивая биодоступность и общий терапевтический эффект. Полученные данные показали высокую эффективность проведенной терапии с использованием комбинированного препарата М+К в форме вагинального геля при лечении неспецифических вульвовагинитов смешанной этиологии у беременных в III триместре по частоте достижения клинической и лабораторной излеченности у 94,3% и 86,8% пациенток ($p < 0,05$), при редком выявлении побочных эффектов в виде локального дискомфорта в момент введения препарата у 5,7% и высокой удовлетворенности от использования препарата у 88,7% беременных.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Юник Фармасьютикал Лабораториз» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Unique Pharmaceutical Laboratories for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др., ред. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Romero R., Miranda J., Chaemsaihong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463.
3. Goldenberg R.L., Gravett M.G., Iams J. et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):113–118. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.865.

4. Федеральные клинические рекомендации РОАГ. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019.
5. Федеральные клинические рекомендации РОАГ. Нормальная беременность. М.; 2019.
6. Алеев И.А. Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015;2(25):42–49.
7. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(4):6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
8. Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):49–56. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
9. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. Акушерство и гинекология. 2020;4:190–194. DOI: 10.18565/aig.2020.4.190-194.
10. Кравченко Е.Н., Охлопков В.А., Набока М.В. и др. Вагинальные инфекции у беременных: возможности коррекции вагинальным гелем. Доктор.Ру. 2017;7(136):15–20.
11. 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.
12. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Доктор.Ру. 2019;4(159):40–44.
13. Анурова М.Н., Дрыгина А.А., Бахрушина Е.О. Изучение современных требований к разработке и стандартизации вагинальных гелей. Здоровье и образование в XXI веке. 2017;19(10):334–336.
14. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биоценозе и возможности лечения. Медицинский совет. 2014;17:128–133. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133.
15. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации. М.; 2014.
16. Аполихина И.А., Гомберг М.А., Савичева А.М. др. Резолюция мультидисциплинарной встречи экспертов на тему «Диагностика и лечение вульвовагинальных инфекций сегодня. Реальная клиническая практика». Акушерство и гинекология. 2020;6:159–160. DOI: 10.18565/aig.2020.6.159-160.
17. 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. DOI: 10.26442/2079-5696_18.6.56-60.
18. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
19. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. Int J Gynaecol Obstet. 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/S0020-7292(01)00388-5.
20. Sobel J., Ferris D., Schwebke J. et al. Suppressant antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:1283–1289. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.041.
21. Савичева А.М., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В. In vitro чувствительность микроорганизмов влагалища к комбинированному интравагинальному антимикробному препарату на основе метронидазола и клотримазола. Доктор.Ру. 2019;7(162):41–44. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-65-68.
22. Кравченко Е.Н., Демченко С.Г., Шиковец В.В. др. Опыт применения препарата Метрогил Плюс у беременных с вульвовагинальным кандидозом и новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Доктор.Ру. 2021;20(1):68–72. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-68-72.

References

1. Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. Obstetrics: the national guide. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
2. Romero R., Miranda J., Chaemsaitong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463.
3. Goldenberg R.L., Gravett M.G., Iams J. et al. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. Am J Obstet Gynecol. 2012;206(2):113–118. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.10.865.
4. Federal clinical recommendations of the ROAG. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women. M.; 2019 (in Russ.).
5. Federal clinical recommendations of the ROAG. Normal pregnancy. M.; 2019 (in Russ.).
6. Aleev I.A. Puzzle of combined vaginal infections: a new look. StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertility. 2015;2(25):42–49 (in Russ.).
7. Aylamazyan E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(4):6–14 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6546-14.

8. Bebnova T.N., Dikke G.B. Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):49–56 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
9. Katkova N.Yu., Guseva O.N., Kachalina O.V. et al. Treatment for vaginitis in pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2020;4:190–194 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.4.190-194.
10. Kravchenko E.N., Okhlopov V.A., Naboka M.V. et al. Vaginal Infections: Treatment with a New Gel Medication. Doctor.Ru. 2017;7(136):15–20 (in Russ.).
11. Provotorova T.V. Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent forms of vaginal biocenosis disorders. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2018;12(2):32–38 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
12. Tikhomirov A.L. Bacterial vaginosis. Doctor.Ru. 2019;4(159):40–44 (in Russ.).
13. Anurova M.N., Drygina A.A., Bakhrushina E.O. Study of modern requirements for development and standardization of vaginal gels. Health and Education Millennium. 2017;19(10):334–336 (in Russ.).
14. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. New concepts of microbial biological environment and treatment options. Medical Council. 2014;17:128–133 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133.
15. Gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. M.; 2014 (in Russ.).
16. Apolichina I.A., Gomberg M.A., Savicheva A.M. Resolution of multidisciplinary expert meeting on "Diagnosis and treatment of vulvovaginal infections today. Real clinical practice". Obstetrics and Gynecology. 2020;6:159–160 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.6.159-160.
17. 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.). DOI: 10.26442/2079-5696_18.6.56-60.
18. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):82–87 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
19. Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. Int J Gynaecol Obstet. 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/S0020-7292(01)00388-5.
20. Sobel J., Ferris D., Schwebke J. et al. Suppressant antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2006;194:1283–1289. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.11.041.
21. Savicheva A.M., Shipitsyna E.V., Spasibova E.V. In vitro Sensitivity of Vaginal Microorganisms to a Combination Intravaginal Antimicrobial Preparation Based on Metronidazole and Clotrimazole. Doctor.Ru. 2019;7(162):65–68 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-65-68.
22. Kravchenko E.N., Demchenko S.G., Shikovets V.V. et al. Experience with Using Metrogil Plus in Pregnant Women with Vulvovaginal Candidiasis and the New Coronavirus Infection COVID-19. Doctor.Ru. 2021;20(1):68–72 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-68-72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шапошникова Екатерина Викторовна — к.м.н., доцент, 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 0000-0001-8068-0699.

Базина Марина Ивановна — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой 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 0000-0002-1971-632X.

Менчик Марина Мубаракзяновна — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12.

Шагеева Елена Владимировна — заведующая акушерским отделением патологии беременности КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12.

Жирова Наталья Владимировна — к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии института после-

дипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9501-8179.

Шагеев Тимур Анварьевич — к.м.н., ассистент 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 0000-0003-2799-2022.

Контактная информация: Шапошникова Екатерина Викторовна, e-mail: catrinaek@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 08.07.2021.

Поступила после рецензирования 04.08.2021.

Принята в печать 27.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina V. Shaposhnikova — C. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8068-0699.

Marina I. Bazina — D. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1971-632X.

Marina M. Mentsik — Deputy Head Doctor for Obstetrics & Gynecology, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.

Irina V. Shageeva — Head of the the Obstetrical Department of Pregnancy Diseases, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.

Natalya V. Zhirova — C. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9501-8179.

Timur A. Shageev — C. Sc. (Med.), assistant of of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2799-2022.

Contact information: Ekaterina V. Shaposhnikova, e-mail: catrinaek@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 08.07.2021.

Revised 04.08.2021.

Accepted 27.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217

Неантибактериальная профилактика посткоитального цистита у женщин

И.В. Кузьмин¹, М.Н. Слесаревская², С.Х. Аль-Шукри¹¹ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия²НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: посткоитальные циститы являются самыми частыми в структуре рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей (ИНМП) у молодых женщин, а их профилактика представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. Назначение с этой целью антимикробных препаратов увеличивает рост антибиотикорезистентности уропатогенов, что определяет поиск альтернативных стратегий профилактики посткоитальных циститов.

Цель исследования: оценить эффективность коррекции диеты с помощью биологически активной добавки (БАД) Экоцистин[®], содержащей D-маннозу и инулин, для профилактики рецидивов ИНМП, связанных с половым актом (посткоитального цистита), у женщин.

Материал и методы: под наблюдением находились 40 сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 31,9±8,8 года) с рецидивами ИНМП, связанными с половым актом. Больные были разделены на 2 группы — основную (n=22) и контрольную (n=18). Пациенткам основной группы в течение 6 мес. проводили посткоитальную профилактику рецидивов ИНМП. С этой целью корректировали диету, назначая БАД Экоцистин[®] по 1 саше-пакету, содержащему 1,5 г D-маннозы и 1,5 г инулина, не позднее чем через 2 ч после полового акта и затем еще через 12 ч. Больным контрольной группы профилактику ИНМП не проводили. Основным критерием эффективности посткоитальной профилактики являлась частота рецидивов ИНМП, дополнительным критерием — выраженность клинической симптоматики во время обострения цистита, которую оценивали по результатам заполнения пациентками опросника ACSS (Acute Cystitis Symptom Score). Продолжительность наблюдения составила 6 мес.

Результаты исследования: у пациенток основной группы отмечена достоверно меньшая частота рецидивов ИНМП по сравнению с пациентками контрольной группы. В период наблюдения с 1-го по 3-й месяц в основной группе рецидивы были отмечены у 27,3%, в контрольной — у 77,8% больных ($\chi^2=10,01$; $p=0,002$), в период с 4-го по 6-й месяц — соответственно у 13,6% и 72,2% больных ($\chi^2=14,16$; $p<0,001$). Вероятность развития обострения цистита в первый и второй 3-месячные периоды наблюдения у женщин основной группы была соответственно в 2,9 и в 5,3 раза меньше, чем у пациенток, не проводивших посткоитальную профилактику. В первый период наблюдения на каждую пациентку основной группы приходилось 0,45±0,86 рецидива, а на пациентку из контрольной группы — 1,55±1,10 рецидива ($t=3,6$; $p<0,001$), во втором периоде наблюдения — соответственно 0,18±0,50 и 1,50±1,20 ($t=4,7$; $p<0,001$) рецидива. В тех случаях, когда у женщин, принимавших БАД Экоцистин[®], развивался посткоитальный цистит, выраженность его симптомов была достоверно меньше, чем в контрольной группе. Это, в свою очередь, сказывалось на качестве жизни женщин, которое в основной группе было статистически значимо выше, чем в контрольной.

Заключение: применение БАД Экоцистин[®] представляется высокоэффективным и хорошо переносимым методом профилактики посткоитальных циститов у женщин и патогенетически обоснованной альтернативой использованию с этой целью антибактериальных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посткоитальный цистит, инфекции нижних мочевыводящих путей, рецидивирующий цистит, Экоцистин, D-манноза, инулин, неантибактериальная профилактика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Неантибактериальная профилактика посткоитального цистита у женщин. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(3):209–217. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217.

Non-antibiotic prevention of postcoital cystitis in women

I.V. Kuz'min¹, M.N. Slesarevskaya², S.Kh. Al'-Shukri¹¹I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation²Research Institute for Surgery and Emergency Medicine of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: postcoital cystitis ranks first among recurrent infections of the lower urinary tract in young women. Their prevention is an important medical social issue. Prescription of antimicrobials for these infections increases antibacterial resistance of urinary tract pathogens, thereby requiring the search for alternative preventive strategies for postcoital cystitis.

Aim: to assess the effectiveness of diet correction using biologically active food supplement (BAFS) Ecocystin[®] containing D-mannose and inulin to prevent coitus-related infections of the lower urinary tract (postcoital cystitis) in women.

Patients and Methods: 40 sexually active women aged 18–45 (the mean age 31.9±8.8 years) with recurrent coitus-related infections of the lower urinary tract were enrolled. Women were divided into two groups, i.e., the study group (n=22) and the control group (n=18). Study group women received postcoital preventive treatment for the lower urinary tract infections (one sachet of BAFS Ecocystin[®] containing 1.5 g of mannose and 1.5 g of inulin no later than 2 hours after sexual intercourse and then another 12 hours later). Control group women received no preventive treatment. The

primary indicator of the efficacy of postcoital prophylaxis was the rate of recurrent infections of the lower urinary tract. The additional indicator was the severity of clinical presentations assessed by the Acute Cystitis Symptom Score (ACSS) questionnaire. Follow-up was six months.

Results: the rate of recurrent infections of the lower urinary tract was significantly lower in the study group compared to the control group. Recurrences were reported in 27.3% in the study group and 77.8% in the control group over months 1–3 ($\chi^2=10.01$, $p=0.002$) and 13.6% and 72.2%, respectively, over months 4–6 ($\chi^2=14.16$, $p<0.001$). The chances for cystitis exacerbation during the first and the second trimester of the follow-up were 2.9- and 5.3-times lower in the study group compared to the control group. During the first trimester of the follow-up, the recurrence rate was 0.45 ± 0.86 per one woman of the study group and 1.55 ± 1.10 per one of the control group ($t=3.6$, $p<0.001$). During the second trimester of the follow-up, the recurrence rate was 0.18 ± 0.50 and 1.50 ± 1.20 ($t=4.7$, $p<0.001$), respectively. Women who received BAFS Ecocystin® but developed postcoital cystitis reported much lower symptom severity than the control group. As a result, the study group's quality of life was significantly higher than the control group's.

Conclusions: BAFS Ecocystin® is a highly effective and well-tolerated preventive tool for postcoital cystitis in women and a pathogenetically reasonable alternative for antibiotics.

KEYWORDS: postcoital cystitis, infections of the lower urinary tract, recurrent cystitis, Ecocystin, D-mannose, inulin, non-antibiotic prophylaxis.

FOR CITATION: Kuz'min I.V., Slesarevskaya M.N., Al'-Shukri S.Kh. Non-antibiotic prevention of postcoital cystitis in women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):209–217 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-209-217.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) относятся к наиболее частым причинам обращений женщин за медицинской помощью. Самой распространенной формой ИНМП является цистит — инфекционно-воспалительное поражение слизистой оболочки мочевого пузыря. В течение жизни острый цистит переносят не менее 60% женщин [1, 2]. Высокая частота ИНМП обусловлена особенностями женского организма — анатомическими, физиологическими и гормональными [2, 3].

Характерной чертой ИНМП является склонность к рецидивированию. По данным эпидемиологических исследований, у 20–40% женщин, впервые перенесших острый цистит, в течение полугода после него развивается рецидив [2], а у 40% женщин, обратившихся за медицинской помощью по поводу ИНМП, определяют рецидивирующую форму заболевания [4, 5]. Последнюю диагностируют при выявлении не менее 3 эпизодов ИНМП в течение 12 мес. или 2 эпизодов в течение последних 6 мес. [5, 6].

Факторы риска развития рецидивирующих ИНМП у женщин различаются в зависимости от возраста и менопаузального статуса. У женщин в перименопаузе основными факторами риска являются ИНМП в анамнезе, в постменопаузе — ИНМП до менопаузы, недержание мочи, атрофический вагинит вследствие эстрогенодефицита, пролапс тазовых органов и нарушение оттока мочи из мочевого пузыря [6]. У молодых женщин наиболее тесная связь выявлена между развитием рецидива ИНМП и половым актом [7, 8]. Другие значимые факторы риска у женщин молодого возраста: новый сексуальный партнер, использование спермицидов, первый эпизод ИНМП в возрасте до 15 лет, а также наличие ИНМП у матери [6]. Последний фактор указывает на наличие генетической предрасположенности к рецидивирующим ИНМП [8].

В зависимости от патогенетических механизмов факторы, способствующие рецидивированию ИНМП, можно разделить на четыре группы: 1) изменяющие нормальную урогенитальную флору (бесконтрольный прием антибиотиков, несоблюдение личной гигиены, применение спермицидов, дефицит эстрогенов); 2) способствующие проникновению уропатогенных бактерий в мочевой пузырь (половой акт); 3) замедляющие элиминацию микроорганизмов из мочевого пузыря (снижение потребления жидкости, нарушение опорожнения мочевого пузыря, увеличение объема остаточной мочи); 4) снижающие эффективность местного иммунного ответа (иммуносупрессия, сахарный диабет) [7, 9].

Основными возбудителями рецидивирующих ИНМП являются бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, а доля *Escherichia coli* среди всех уропатогенов достигает 70–80% [5]. Для профилактики рецидивов ИНМП наиболее широко применяются антибактериальные препараты [5, 10–12]. Однако назначение антибиотиков, особенно длительными курсами, повышает риск появления антибиотикорезистентных штаммов уропатогенов, способствует биопленкообразованию, сопровождается побочными негативными проявлениями, а после окончания их приема у значительного числа больных наблюдаются рецидивы ИНМП [5]. Женщинам с рецидивами цистита, связанными с половым актом, рекомендуют посткоитальную антибиотикопрофилактику, при этом в отечественных и зарубежных клинических рекомендациях прямо указывается на целесообразность ее проведения только при неэффективности неантибактериальных методов [5, 6]. В этой связи в нашей стране и за рубежом отмечается существенное повышение интереса к неантибактериальной профилактике рецидивирующих ИНМП [13–15]. В настоящее время с этой целью уже нашли применение в широкой клинической практике поведенческие методики, иммуно- и фитопрепараты, пре- и пробиотики [15–17].

В последние годы значительное внимание уделяется использованию с лечебной и профилактической целью субстанций с антиадгезивными свойствами, в первую очередь моносахарида D-маннозы [18, 19]. Применение D-маннозы при ИНМП изучают уже более 40 лет. Начало было положено в 1979 г., когда израильские микробиологи под руководством профессора М. Аронсона установили, что при высокой концентрации D-маннозы в моче частота возникновения ИНМП снижается на 67% [20]. Полученные впоследствии экспериментальные и клинические данные подтвердили наличие антиадгезивного эффекта D-маннозы в отношении *E. coli* и других уропатогенов [21–24].

В свете сказанного выше представляет интерес биологически активная добавка (БАД) Экоцистин®, в состав которой, помимо D-маннозы, входит обладающий пребиотическими свойствами инулин, что также имеет большое значение для борьбы с рецидивирующими ИНМП. Известно, что содержащаяся в кишечнике микробиота может выступать в роли потенциального резервуара уропатогенных бактерий или, наоборот, защищать макроорганизм от них [25]. Кишечные бактерии переваривают инулин и продуцируют короткоцепочечные жирные кислоты. Последние благоприятно воздействуют на нормаль-

ную микрофлору, стимулируя размножение полезных кишечных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, усиливают локальный иммунный ответ, оказывают противовоспалительное действие [26].

Цель исследования: оценить эффективность коррекции диеты с помощью БАД Экоцистин®, содержащей D-маннозу и инулин, для профилактики рецидивов ИНМП, связанных с половым актом (посткоитального цистита), у женщин.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 40 сексуально активных женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $31,9 \pm 8,8$ года) с рецидивирующей ИНМП. Рецидивирующий характер ИНМП определяли в соответствии с общепринятыми критериями: наличие не менее 3 рецидивов в течение года или не менее 2 рецидивов в течение последнего полугодия [5]. У всех пациенток была выявлена непосредственная связь развития рецидивов ИНМП с половым актом: обострения цистита не менее чем в 50% случаев были связаны с коитусом. В настоящем исследовании посткоитальным считали цистит, возникший в течение 48 ч после полового акта [27]. Длительность заболевания составляла $3,5 \pm 2,2$ года (от 1 года до 10 лет), а среднее число эпизодов ИНМП, в том числе связанных с половым актом, — $8,0 \pm 2,3$ в год. В исследование включали женщин, ведущих регулярную половую жизнь (не менее 1 полового акта в неделю), имеющих возможность соблюдать процедуры, предусмотренные планом исследования, ранее не принимавших Экоцистин® или препараты, содержащие D-маннозу и инулин. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. На момент включения в исследование у всех пациенток было обострение цистита, что подтверждено результатами лабораторного исследования мочи (наличие более 10 лейкоцитов в 1 мкл мочи).

Критерии не включения в исследование: признаки осложненной инфекции мочевыводящих путей (нарушение оттока мочи из мочевого пузыря, конкременты в мочевыводящих путях, аномалии мочевой системы, нейрогенные расстройства мочеиспускания и др.); постменопаузальный статус; вагинализация уретры; острая или активная

фаза хронического пиелонефрита; синдром болезненного мочевого пузыря (интерстициальный цистит); сахарный диабет; опухоли тазовых органов в анамнезе; беременность или период лактации; полиурия; наличие инфекций, передаваемых половым путем; инфекционные заболевания женских половых органов; индивидуальная непереносимость входящих в состав БАД Экоцистин® компонентов; прием лекарственных препаратов, влияющих на функцию нижних мочевыводящих путей; невозможность ведения регулярной половой жизни в период исследования или предполагаемая смена полового партнера.

На этапе скрининга всем пациенткам было проведено общее урологическое обследование, включавшее оценку жалоб и анамнеза заболевания, физикальное обследование, лабораторные исследования, в том числе бактериологическое исследование средней порции утренней мочи. Последнее позволяло идентифицировать возбудителя ИНМП, определить его титр (степень бактериурии) и чувствительность к антибактериальным препаратам. Всем женщинам для выявления инфекций, передаваемых половым путем, выполняли ПЦР-диагностику в соскобах из уретры, влагалища и шейки матки. Пациенток включали в исследование только после проведения соответствующей терапии указанных выше инфекций и получения отрицательного результата ПЦР-теста. В комплекс первичного обследования входило также УЗИ мочевого пузыря с определением количества остаточной мочи.

Так как при включении в исследование все 40 женщин имели клинико-лабораторные признаки обострения ИНМП, им назначали фосфомицина треметамол 3,0 г однократно. Контрольное обследование проводили через 3 дня, при отсутствии клинических и лабораторных признаков активного инфекционно-воспалительного процесса в мочевыводящих путях проводили процедуру рандомизации. Вошедшие в исследование пациентки случайным образом были разделены на две статистически однородные по возрасту, анamnестическим и клиническим данным группы: основную ($n=22$) и контрольную ($n=18$) (табл. 1).

После купирования явлений острого цистита пациенткам основной группы в течение 6 мес. проводили посткоитальную профилактику рецидивов ИНМП. С этой целью назначали БАД Экоцистин® по 1 саше-пакету, содержащему

Таблица 1. Характеристика пациенток

Table 1. Patient characteristics

Характеристика Characteristics	Основная группа (n=22) Study group (n=22)	Контрольная группа (n=18) Control group (n=18)
Возраст, лет / Age, years	$31,9 \pm 8,8$	$32,1 \pm 9,1$
Длительность заболевания, лет / Disease duration, years	$3,6 \pm 2,2$	$3,2 \pm 2,0$
Количество эпизодов инфекции за последний год Number of episodes over the last year	$8,0 \pm 1,6$	$7,9 \pm 3,1$
Количество пациенток с бактериями в моче ($\geq 10^3$ КОЕ/мл) Number of women with bacteria in urine ($\geq 10^3$ CFU/ml)	18 (81,8%)	15 (83,3%)
Количество пациенток с числом половых актов за последний месяц: Number of sexual intercourses over the last month:		
>10	9 (40,9%)	8 (44,4%)
<10	13 (59,1%)	10 (55,6%)

Примечание. Для всех пар признаков $p > 0,1$.

Note. $p > 0,1$ for all paired characteristics.

1,5 г D-маннозы и 1,5 г инулина, не позднее чем через 2 ч после полового акта и затем еще через 12 ч. БАД рекомендовали принимать непосредственно после приготовления жидкой лекарственной формы, для чего содержимое 1 саше-пакета необходимо было растворить в 100 мл воды. Женщинам из контрольной группы дополнительной терапии не назначали.

В ходе лечения пациенток обеих групп инструктировали придерживаться принципов поведенческой терапии: выпивать не менее 2 л питьевой воды в сутки; ограничить употребление острой и чрезмерно соленой пищи; соблюдать интервалы между мочеиспусканиями, не превышающие 3,5 ч; непосредственно после полового акта принудительно помочиться; выполнять гигиенические процедуры после коитуса и отказаться от использования спермицидов и диафрагмы в качестве методов контрацепции.

Контрольные обследования пациенток проводили через 3 мес. и 6 мес. от начала исследования. При появлении симптомов цистита пациенткам было рекомендовано связаться с исследователями и прибыть на внеочередное обследование. Для подтверждения рецидива ИНМП выполняли общий и бактериологический анализы мочи. В случае верификации рецидива цистита рекомендовали однократный прием фосфомицина трометамола 3,0 г, после чего больные продолжали участвовать в исследовании.

Основным критерием эффективности посткоитальной профилактики являлась частота рецидивов ИНМП в основной и контрольной группах в течение 6 мес. наблюдения. Дополнительным критерием была выраженность клинической симптоматики во время обострения цистита. Последний показатель оценивали по результатам заполнения пациентками опросника ACSS (Acute Cystitis Symptom Score) [28]. Анкета ACSS включает 18 вопросов, входящих в 4 блока. Вопросы 1–6 образуют блок «Характерные симптомы», вопросы 7–10 — «Дифференциальный диагноз», вопросы 11–13 — «Качество жизни», вопросы 14–18 — «Дополнительные вопросы». Кроме того, для оценки динамики симптоматики при контрольных посещениях пациентки характеризовали свое самочувствие.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью компьютерной программы Statistica, 10En (StatSoft, Inc.) с использованием t-критерия, χ^2 -критерия Пирсона, точного метода Фишера (F-тест). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Средние значения показателей указывали со средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В день обращения все пациентки имели симптомы, характерные для острого цистита. Жалобы на учащенное мочеиспускание и боли в проекции мочевого пузыря предъявляли все 40 женщин, на рези и жжение при мочеиспускании — 34 (82,5%) и на примесь крови в моче — 6 (15%) пациенток. Диагноз был подтвержден данными лабораторного исследования мочи: во всех случаях выявляли лейкоцитирию (более 10 лейкоцитов в 1 мкл мочи). По результатам микробиологического исследования мочи бактериурия в титре $\geq 10^3$ КОЕ/мл была обнаружена у 33 (82,5%) пациенток. При этом преобладающим микроорганизмом была *E. coli* — у 23 (69,7%) пациенток, у 4 (12,1%) определялся *Enterococcus faecalis*, по 2 (6,1%) пациентки имели *Klebsiella*

pneumoniae и *Staphylococcus epidermidis*, по 1 (3%) — *Proteus mirabilis* и *Staphylococcus saprophyticus*. У 4 (12,1%) больных были выделены 2 вида микроорганизмов. По данным антибиотикограммы оказалось, что все выделенные штаммы уропатогенов чувствительны к фосфомицину, нитрофурантоину и карбопенемам. При контрольном обследовании на 3-й день после инициального приема фосфомицина у всех 40 женщин отсутствовали клинико-лабораторные признаки цистита, а при ответе на вопросы анкеты ACSS (раздел «Динамика») 27 (67,5%) женщин оценили свое состояние как отличное, 12 (30%) — как «значительно лучше» и 1 (2,5%) — как «несколько лучше».

Основным показателем, отражающим эффективность профилактики посткоитальных циститов, является частота рецидивов ИНМП. У женщин основной группы, принимавших Экоцистин®, отмечено достоверное снижение частоты рецидивов по сравнению с пациентками контрольной группы, причем разница показателей нарастала с увеличением срока наблюдения (табл. 2). Обращала на себя внимание значительная межгрупповая разница в общем числе рецидивов как в первом, так и во втором периоде наблюдения. Весьма важным представляется уменьшение числа рецидивов у больных основной группы во втором периоде наблюдения, причем разница в расчете на одну пациентку оказалась статистически значимой ($t=2,8$; $p=0,011$). Выявлена также тенденция к уменьшению числа рецидивов в расчете на одну пациентку с обострением цистита (см. табл. 2). При этом надо отметить, что из-за малого размера выборки различие оказалось статистически незначимым.

Проведена оценка выраженности клинической симптоматики во время обострения цистита у больных как основной, так и контрольной групп (табл. 3). С этой целью использованы вопросы раздела «Характерные симптомы» анкеты ACSS, которую пациентки заполняли самостоятельно в начале исследования, до начала лечения острого цистита, а также во время рецидивов заболевания. Если исходно пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по интенсивности симптоматики цистита во время обострения, то уже в первый период наблюдения отмечено достоверное различие с преимуществом в основной группе, с нарастанием различий между группами во второй период наблюдения (см. табл. 3). У больных основной группы отмечено также снижение интенсивности клинических проявлений по сравнению с исходным уровнем, разница в показателях которой в период с 4-го по 6-й месяц достигала статистической значимости ($t=2,3$; $p < 0,05$). В контрольной группе подобной тенденции не выявлено (см. табл. 3).

В конце 3-го и 6-го месяцев проводили оценку качества жизни больных. С этой целью пациентки самостоятельно отвечали на вопросы блока «Качество жизни» анкеты ACSS. В данном случае женщины оценивали влияние проблем с мочевыводящими путями на свою жизнь не за предшествующие 24 ч до заполнения опросника, как рекомендуют авторы анкеты, а за предыдущий 3-месячный период. Установлено, что у пациенток основной группы качество жизни было статистически значимо выше, чем у женщин контрольной группы, в течение всего периода наблюдения (см. табл. 3).

Переносимость БАД Экоцистин® была удовлетворительной, ни у одной пациентки мы не отметили нежелательных явлений, которые можно было бы связать с его применением.

Таблица 2. Частота рецидивирования ИНМП у пациенток основной и контрольной групп**Table 2.** The rate of recurrent infections of the lower urinary tract

Показатель Parameter	Основная группа (n=22) Study group (n=22)	Контрольная группа (n=18) Control group (n=18)	Статистика Statistics
1–3-й месяцы наблюдения / Months 1–3 of follow-up			
Количество пациенток с рецидивом ИНМП Number of women with recurrent infections of the lower urinary tract	6 (27,3%)	14 (77,8%)	$\chi^2=10,01$; $p=0,002$
Число рецидивов ИНМП: Number of the recurrences of the infections of the lower urinary tract:			
общее / total	10	28	
из расчета на всех пациенток группы / per all women in the group	0,45±0,86	1,55±1,10	$t=3,6$; $p<0,001$
из расчета только на пациенток с рецидивами ИНМП / per women with recurrent infections of the lower urinary tract	1,67±0,82	2,00±0,78	$t=0,9$; $p>0,1$
4–6-й месяцы наблюдения / Months 4–6 of follow-up			
Количество пациенток с рецидивом ИНМП Number of women with recurrent infections of the lower urinary tract	3 (13,6%)	13 (72,2%)	$\chi^2=14,16$; $p<0,001$
Число рецидивов ИНМП: Number of the recurrences of the infections of the lower urinary tract:			
общее / total	5	27	
из расчета на всех пациенток группы / per all women in the group	0,18±0,50 $t=2,8$; $p=0,011^*$	1,50±1,20	$t=4,7$; $p<0,001$
из расчета только на пациенток с рецидивами ИНМП / per women with recurrent infections of the lower urinary tract	1,33±0,58 $t=0,6$; $p>0,1^*$	2,08±0,86	$t=1,4$; $p>0,1$

Примечание. * — по сравнению с показателем в 1–3-й месяцы наблюдения.

Note. *, compared to months 1–3 of follow-up.

Таблица 3. Показатели клинического течения рецидивирующей ИНМП по шкале ACSS в группах исследования**Table 3.** The clinical course of recurrent infections of the lower urinary tract (ACSS score)

Показатель Parameter	Основная группа (n=22) Study group (n=22)	Контрольная группа (n=18) Control group (n=18)	Статистика Statistics
Исходно / Baseline			
Выраженность рецидива (раздел «Характерные симптомы»), баллов / Severity of recurrence (item "Typical symptoms")	13,50±2,54	13,89±2,56	$t=0,5$; $p>0,1$
1–3-й месяцы наблюдения / Months 1–3 of follow-up			
Выраженность рецидива (раздел «Характерные симптомы»), баллов / Severity of recurrence (item "Typical symptoms")	11,50±2,43 (n=6) $t=1,7$; $p>0,05^*$	14,14±2,82 (n=14) $t=0,3$; $p>0,1^*$	$t=2,1$; $p=0,05$
Оценка качества жизни, баллов / Quality of life	2,04±2,82	3,83±2,77	$t=2,0$; $p=0,05$
4–6-й месяцы наблюдения / Months 4–6 of follow-up			
Выраженность рецидива (раздел «Характерные симптомы»), баллов / Severity of recurrence (item "Typical symptoms")	10,0±2,0 (n=3) $t=2,3$; $p<0,05^*$ $t=0,9$; $p>0,1^{**}$	14,15±2,30 (n=13) $t=0,3$; $p>0,1^*$ $t=0,0$; $p>0,1^{**}$	$t=2,9$; $p<0,01$
Оценка качества жизни, баллов / Quality of life	1,45±2,24 $t=0,8$; $p>0,1^{**}$	3,94±2,26 $t=0,1$; $p>0,1^{**}$	$t=3,5$; $p<0,01$

Примечание. * — по сравнению с исходным показателем, ** — по сравнению с показателем в 1–3-й месяцы наблюдения.

Note. *, compared to baseline; **, compared to months 1–3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Циститы, связанные с половым актом (посткоитальные циститы), рассматриваются как наиболее частые у сексуально активных женщин: по некоторым данным, до 60% рецидивов ИНМП у этой категории женщин связаны с коитусом [29]. Несмотря на высокую распространенность посткоитальных циститов, многие вопросы их этиологии и патогенеза остаются неясными. Известно, что ИНМП могут вызывать уро-

патогены — как уже находящиеся в мочевом пузыре, так и попадающие в мочевой пузырь при повторном заражении (реинфекции) [5, 29]. В первом случае инфекцию вызывают микроорганизмы, персистирующие в уротелиоцитах слизистой мочевого пузыря и повторно выходящие в просвет мочевого пузыря. Во втором случае в мочевой пузырь попадают микроорганизмы из уретры, влагалища или прямой кишки [30]. В этой связи основной вопрос, возникающий

перед исследователями патогенеза посткоитальных циститов, заключается в том, что важнее — попадание в мочевого пузыря новых порций уропатогенов или изменение состояния стенки мочевого пузыря и снижение ее резистентности к бактериям, которые уже были в нем изначально. Однозначного ответа на этот вопрос нет. В этой связи значительный интерес представляет работа С.А. Czaja et al. [31], проводивших микробиологические исследования мочи и соскобов из периуретральной области у женщин с рецидивирующими посткоитальными циститами, вызванными *E. coli*. За 3-месячный период наблюдения у 29 из 104 женщин были отмечены 38 таких рецидивов ИНМП. При этом было выявлено, что периуретральное носительство штаммов уропатогенов, вызвавших в дальнейшем рецидив мочевого инфекции, увеличивалось у этих женщин с 46% до 90% в период с 14-го дня до дня, непосредственно предшествующего циститу. Аналогичная тенденция отмечена для бактериурии с уропатогенными штаммами *E. coli* (с 7% до 69%) и повышения уровня лейкоцитарной эстеразы в моче (с 31% до 64%). Половой акт при наличии периуретрального носительства уропатогенного штамма достоверно чаще вызывал рецидив ИНМП по сравнению с женщинами без уропатогенного обсеменения периуретральной области. Результаты приведенного исследования показали, что половой акт и периуретральное носительство уропатогенного штамма *E. coli* предшествовали рецидиву ИНМП у молодых женщин в 73% случаев. Можно предположить, что половой акт облегчает периуретральную колонизацию *E. coli* и способствует перемещению уропатогена из уретры в мочевого пузырь. Наличие у уропатогенных штаммов способности к адгезии к поверхности уротелия обеспечивает их миграцию в мочевого пузырь и развитие инфекции. Таким образом, у женщин с периуретральным носительством уропатогенных микроорганизмов половой акт способствует попаданию уретральной флоры в мочевого пузырь и развитию цистита.

С другой стороны, было показано, что у большинства (до 67%) женщин с рецидивирующими циститами повторные эпизоды ИНМП вызываются одними и теми же штаммами *E. coli*, что предполагает наличие постоянного резервуара инфекции [32]. Установлено, что *E. coli* может поражать эпителиальные клетки мочевого пузыря, воспроизводиться в них с созданием покоящихся колоний и при некоторых обстоятельствах выходить в просвет мочевого пузыря, вызывая рецидив ИНМП [33]. На наличие данного механизма указывают выявление у женщин с рецидивирующей ИНМП внутриклеточных бактериальных сообществ в уротелиоцитах в моче [34], а также в эпителии мочевого пузыря в период между рецидивами ИНМП [35]. По-видимому, у женщин с посткоитальными циститами половой акт также можно рассматривать в качестве триггерного фактора для выхода уропатогенов из внутриклеточных сообществ в просвет мочевого пузыря и развития рецидива ИНМП. Непосредственный механизм влияния коитуса на мочевого пузырь неясен, вероятно, имеет значение механическое воздействие на стенку мочевого пузыря. На «контактный» механизм косвенно указывает большая вероятность развития посткоитальных циститов у женщин, не опорожнивших мочевого пузыря до полового акта, что, в частности, предполагает более сильное воздействие на стенку мочевого пузыря во время коитуса.

Таким образом, можно предположить существование по крайней мере двух механизмов развития посткоитальных циститов у женщин. Половой акт способствует, с одной

стороны, периуретральной инвазии уропатогенов с последующим их попаданием в мочевого пузырь, а с другой стороны — выходу микроорганизмов из внутриклеточных резервуаров и повторному инфицированию слизистой. Вероятно, эти два механизма сосуществуют у одних и тех же больных [1]. Патогенетические механизмы развития посткоитальных циститов необходимо учитывать при выборе стратегии их профилактики и лечения.

Установлено, что адгезия уропатогенов к уротелиоцитам обеспечивается специфическими органеллами бактериальной стенки — фимбриями типа 1. Последние выявляют у 90% уропатогенных штаммов *E. coli*, а также у других членов семейства *Enterobacteriaceae*, многие из которых являются возбудителями рецидивирующих ИНМП [36]. Находящиеся на фимбриях типа 1 факторы адгезии *FimH* обеспечивают связывание бактерий с маннозилированными мембранными белками (уроплакином 1a и др.) на поверхности эпителиальных зонтичных клеток мочевого выводящих путей [37]. В дальнейшем микроорганизм проникает внутрь уротелиоцита, что предохраняет его от выведения наружу с мочой. Таким образом, наличие маннозосодержащих субстанций на поверхности уротелиоцита и тропность к ним адгезина *FimH* являются основными факторами адгезии и последующей внутриклеточной инвазии уропатогенов. Однако маннозочувствительные субстанции уропатогенов тропны не только к маннозе структур клеточной стенки, но и к свободной D-маннозе, содержащейся в моче. При достаточно высокой концентрации D-маннозы в моче она может «занять» все маннозо-чувствительные зоны адгезинов бактерий и тем самым сделать невозможным их прикрепление к уротелиоциту. В последующем неприкрепленные уропатогены легко удаляются из мочевого пузыря с током мочи. Механизм действия D-маннозы в данном случае можно охарактеризовать как антиадгезивный, а само вещество — как конкурентный блокатор бактериальной адгезии.

Несмотря на то, что механизм лечебного действия D-маннозы у больных рецидивирующими ИНМП хорошо изучен, клинических исследований в данном направлении относительно немного [21–24]. В исследовании В. Kvančes et al. [21] показано, что назначение 2 г D-маннозы в сутки в течение 6 мес. оказалось эффективнее в профилактике рецидивов ИНМП, чем 50 мг нитрофурантоина. D. Rogu et al. [22] сравнили эффективность применения с этой целью D-маннозы и триметоприма/сульфаметоксазола и показали, что среднее время до развития рецидива ИНМП составило 200 дней у больных, принимавших D-маннозу, и 52,7 дня — у принимавших противомикробный препарат [22]. А.В. Кузьменко и соавт. [23] показали, что добавление в комплексную терапию при рецидивирующей ИНМП БАД, содержащей D-маннозу и инулин, способствовало увеличению длительности межрецидивного периода. В проведенном нами ранее исследовании также показана эффективность БАД Экоцистин® в профилактике рецидивирующих ИНМП. БАД назначали по 1 саше-пакету 2 р/сут в течение первых 3 сут, затем по 1 саше-пакету 1 р/сут в течение 6 мес. Установлена достоверно меньшая частота рецидивов у больных основной группы по сравнению с контрольной — соответственно 15,9% и 51,7% через 3 мес. наблюдения и 29,5% и 75,9% через 6 мес. наблюдения [24].

Результаты настоящего исследования указывают на высокую эффективность применения БАД, содержащей D-маннозу и инулин, в профилактике рецидивов

ИНМП, связанных с половым актом. Вероятность развития обострения цистита в первый период наблюдения (1–3-й месяцы исследования) у женщин, профилактически принимавших Экоцистин® после полового акта, была в 2,9 раза меньше, чем у больных, не проводивших посткоитальную профилактику. В период наблюдения с 4-го по 6-й месяц различие достигало 5,3 раза. При расчете числа рецидивов на количество больных также отмечена подобная тенденция. В первый период наблюдения у женщин, принимавших Экоцистин®, вероятность рецидива оказалась в 3,44 раза меньше, чем в контрольной группе ($0,45 \pm 0,86$ против $1,55 \pm 1,10$). Во второй период наблюдения это различие еще более возрастало и достигло значения 8,33 ($0,18 \pm 0,50$ против $1,50 \pm 1,20$). Помимо снижения частоты рецидивов, отмечена еще одна важная особенность профилактического приема БАД Экоцистин®. В тех случаях, когда у женщин, принимавших БАД, все-таки развивался посткоитальный цистит, выраженность его симптомов была достоверно меньше, чем в контрольной группе, и ниже исходных данных до начала лечения. Указанные эффекты профилактического приема БАД Экоцистин® достоверно улучшали качество жизни женщин.

Применительно к вопросу посткоитальной неантибактериальной профилактики рецидивов ИНМП большой интерес представляют результаты исследования А.Ю. Цуканова и А.А. Мирзакадиева [38], изучавших эффективность прекоитальной профилактики цистита D-маннозой у 39 женщин. На первом этапе исследования (первые 5 половых актов) женщины должны были следовать только общим рекомендациям по гигиене. На втором этапе (последующие 5 половых актов) они дополнительно принимали D-маннозу в дозе 1100 мг за 30 мин до полового акта. Полученные данные показали высокую эффективность такой схемы. Цистит развился на первом этапе у 33 пациенток, а на втором — только у 12. Частота эпизодов посткоитального цистита снизилась практически в 3 раза.

Данные, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с указанными выше.

Результаты выполненного исследования продемонстрировали хорошую переносимость и высокий профиль безопасности БАД Экоцистин®: ни у одной пациентки не зарегистрированы негативные явления. Возможно, хорошая переносимость обусловлена наличием в ее составе, помимо D-маннозы, органического полисахарида инулина, обладающего пребиотическими свойствами и являющегося источником пищевых волокон для полезных бактерий *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная схема приема БАД Экоцистин® (1 саше-пакет, содержащий 1,5 г D-маннозы и 1,5 г инулина, в течение 2 ч после полового акта и затем еще раз через 12 ч) показала высокую эффективность в предотвращении рецидивов ИНМП, связанных с половым актом. В первые 3 мес. наблюдения вероятность развития посткоитального цистита у женщин, проводивших профилактику БАД Экоцистин®, оказалась в 2,9 раза меньше, чем в контрольной группе, а в период наблюдения с 4-го по 6-й месяц частота рецидивов оказалась меньше в 5,3 раза. В тех случаях, когда у женщин, принимавших БАД, развивался посткоитальный цистит, выраженность его симптомов была достоверно ниже, чем в контрольной группе. Применение БАД Экоцистин® представля-

ется высокоэффективным и хорошо переносимым методом профилактики посткоитальных циститов у женщин и патогенетически обоснованной альтернативой использованию с этой целью антибактериальных препаратов.

Литература

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269–284. DOI: 10.1038/nrmicro3432.
2. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;28(1):1–13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
3. Борисов В.В. Диагностика и терапия инфекций мочевыводящих путей. О чем следует помнить всегда (клиническая лекция). Часть 1. Урологические ведомости. 2017;7(3):52–59. DOI: 10.17816/uoved7352-59.
4. Gupta K., Trautner B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ.* 2013;346:f3140. DOI: 10.1136/bmj.f3140.
5. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А. и др. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2020.
6. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guideline of Urological Infections. European Association of Urology; 2021 (Electronic resource.) URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>. (access date: 06.04.2021).
7. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):259–268. DOI: 10.1016/S0924-8579(00)00350-2.
8. Scholes D., Hawn T.R., Roberts P.L. et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol.* 2010;184(2):564–569. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.139.
9. Cai T. Recurrent uncomplicated urinary tract infections: definitions and risk factors. *GMS Infect Dis.* 2021;9:Doc03. DOI: 10.3205/id000072.
10. Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В. Применение фосфомидина при лечении неосложненной инфекции нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2018;5(5):153–159. DOI: 10.18565/urology.2018.5.153-158.
11. Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х., Слесаревская М.Н. Лечение и профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей у женщин. *Урологические ведомости.* 2019;9(2):5–10. DOI: 10.17816/uoved925-10.
12. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Рецидивирующая инфекция нижних мочевыводящих путей у женщин: лечение и профилактика. *Урология.* 2020;6(6):64–69. DOI: 10.18565/urology.2020.6.64-69.
13. Красняк С.С. Неантибактериальная терапия и профилактика острого и рецидивирующего цистита: существующие варианты и перспективы. Экспериментальная и клиническая урология. 2020;(1):136–143. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143.
14. Ибишев Х.С., Крахоткин Д.В., Мамедов Э.А. и др. Место иммунотерапии в лечении рецидивирующего цистита. *Вестник урологии.* 2021;9(1):87–94. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-87-9.
15. Loubet P., Ranfaing J., Dinh A. et al. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Front Microbiol.* 2020;11:1509. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01509.
16. Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. и др. Опыт применения канефрона при лечении острого неосложненного цистита у женщин. *Урологические ведомости.* 2016;6(2):16–22. DOI: 10.17816/uoved6216-22.
17. Слесаревская М.Н., Кузьмин И.В., Аль-Шукри С.Х. Фитолизин nefroCAPS в комплексном лечении женщин с хроническим рецидивирующим циститом. *Урология.* 2018;(1):30–34. DOI: 10.18565/urology.2018.1.30-34.
18. Kyriakides R., Jones P., Somani B.K. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus.* 2020;S2405–4569(20)30263–7. DOI: 10.1016/j.euf.2020.09.004.
19. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. D-манноза в профилактике и лечении инфекций нижних мочевыводящих путей: патогенетические основы и клинические результаты. *Урология.* 2020;(4):131–138. DOI: 10.18565/urology.2020.4.131-138.
20. Aronson M., Medalia O., Schori L. et al. Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl alpha-D-mannopyranoside. *J Infect Dis.* 1979;139(3):329–332. DOI: 10.1093/infdis/139.3.329.
21. Kranjčec B., Papeš D., Altarc 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.
22. Porru D., Parmigiani A., Tinelli C. et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J Clin Urol.* 2014;7(3):208–213. DOI: 10.1177/2051415813518332.
23. Кузьменко А.В., Кузьменко В.В., Гяургиев Т.А. Эффективность применения комбинированной антибактериально-пребиотической терапии в сочетании с D-маннозой у женщин с неосложненной инфекцией нижних мочевыводящих путей. *Урология.* 2019;(6):38–43. DOI: 10.18565/urology.2019.6.38-43.

24. Кузьмин И.В., Слесаревская М.Н., Аль-Шукри С.Х. Антиадгезивная стратегия неантибактериальной профилактики рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей. Урология. 2021;(3):5–12. DOI: 10.18565/urology.2021.3.5-12.
25. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics* (Basel). 2020;11(1):7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007.
26. Сербаяева Э.Р., Якупова А.Б., Магасумова Ю.Р. и др. Инулин: природные источники, особенности метаболизма в растениях и практическое применение. *Биомика*. 2020;12(1):57–79. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-5.
27. Stapleton A., Latham R.H., Johnson C., Stamm W.E. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990;264(6):703–706.
28. Alidjanov J.F., Abdulfattaev U.A., Makhudov S.A. et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int*. 2014;92(2):230–236. DOI: 10.1159/000356177.
29. Medina M., Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172. DOI: 10.1177/1756287219832172.
30. Thänert R., Reske K.A., Hink T. et al. Comparative genomics of antibiotic-resistant uropathogens implicates three routes for recurrence of urinary tract infections. *mBio*. 2019;10(4):e01977–01919. DOI: 10.1128/mBio.01977-19.
31. 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: 10.1093/infdis/jin335.
32. Ikäheimo R., Siitonen A., Heiskanen T. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):91–99. DOI: 10.1093/clinids/22.1.91.
33. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D. et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003;301(5629):105–107. DOI: 10.1126/science.1084550.
34. Rosen D.A., Hooton T.M., Stamm W.E. et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med*. 2007;4(12):e329. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040329.
35. Elliott T.S., Reed L., Slack R.C., Bishop M.C. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. *J Infect*. 1985;11(3):191–199. DOI: 10.1016/s0163-4453(85)92997-4.
36. Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A. et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):265.e1–265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048.
37. Sauer M.M., Jakob R.P., Luber T. et al. Binding of the bacterial adhesin fimh to its natural, multivalent high-mannose type glycan targets. *J Am Chem Soc*. 2019;141(2):936–944. DOI: 10.1021/jacs.8b10736.
38. Цуканов А.Ю., Мирзакадиев А.А. Прекоитальная профилактика острого цистита, связанного с половым актом. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(20):6–10. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-6-10.
11. Kuzmin I.V., Al-Shukri S.Kh., Slesarevskaya M.N. Treatment and prophylaxis of the lower urinary tract recurrent infections in women. *Urologicheskie vedomosti*. 2019;9(2):5–10 (in Russ.). DOI: 10.17816/uroved925-10.
12. Slesarevskaya M.N., Kuz'min I.V., Al-Shukri S.H. Recurrent lower urinary tract infection in women: treatment and prevention. *Urologiia*. 2020;(6):64–69 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.6.64-69.
13. Krasnyak S.S. Non-antibacterial therapy and prevention of acute and recurrent cystitis: existing options and future trends. *Experimental and clinical urology*. 2020;(1):136–143 (in Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-136-143.
14. Ibishev Kh.S., Krakhotkin D.V., Mamedov E.A. et al. Importance of immunotherapy in the treatment of recurrent cystitis. *Vestnik Urologii*. 2021;9(1):87–94 (in Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-87-9.
15. Loubet P., Ranfaing J., Dinh A. et al. Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Front Microbiol*. 2020;11:1509. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01509.
16. Amdii R.E., Al-Shukri S.H., Kuzmin I.V. et al. Use of Kanefron in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urology reports (St.-Petersburg)*. 2016;6(2):16–22 (in Russ.). DOI: 10.17816/uroved6216-22.
17. Slesarevskaya M.N., Kuz'min I.V., Al-Shukri S.Kh. NefroCAPS phytolysin in complex management of women with chronic recurrent cystitis. *Urologiia*. 2018;(1):30–34 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.1.30-34.
18. Kyriakides R., Jones P., Somani B.K. Role of D-Mannose in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: Evidence from a Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Focus*. 2020;S2405–4569(20)30263–7. DOI: 10.1016/j.euf.2020.09.004.
19. Kuz'min I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. D-mannose for prevention and treatment of lower urinary tract infection: pathogenetic basics and clinical results. *Urologiia*. 2020;(4):131–138 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.4.131-138.
20. Aronson M., Medalia O., Schori L. et al. Prevention of colonization of the urinary tract of mice with *Escherichia coli* by blocking of bacterial adherence with methyl alpha-D-mannopyranoside. *J Infect Dis*. 1979;139(3):329–332. DOI: 10.1093/infdis/139.3.329.
21. Kranjčec B., Papeš D., Altarc 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.
22. Porru D., Parmigiani A., Tinelli C. et al. Oral D-mannose in recurrent urinary tract infections in women: a pilot study. *J Clin Urol*. 2014;7(3):208–213. DOI: 10.1177/2051415813518332.
23. Kuzmenko A.V., Kuzmenko V.V., Gyaurgiev T.A. Efficacy of combined antibacterial-prebiotic therapy in combination with D-mannose in women with uncomplicated lower urinary tract infection. *Urologiia*. 2019;(6):38–43 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2019.6.38-43.
24. Kuz'min I.V., Slesarevskaya M.N., Al-Shukri S.H. Antiadhesive strategy for non-antibacterial prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections. *Urologiia*. 2021;(3):5–12 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2021.3.5-12.
25. Meštrović T., Matijašić M., Perić M. et al. The role of gut, vaginal, and urinary microbiome in urinary tract infections: from bench to bedside. *Diagnostics* (Basel). 2020;11(1):7. DOI: 10.3390/diagnostics11010007.
26. Serbaeva E.R., Yakupova A.B., Magasumova Yu.R. et al. Inulin: natural sources, features of metabolism in plants and practical application. *Biomics*. 2020;12(1):57–79 (in Russ.). DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-5.
27. Stapleton A., Latham R.H., Johnson C., Stamm W.E. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA*. 1990;264(6):703–706.
28. Alidjanov J.F., Abdulfattaev U.A., Makhudov S.A. et al. New self-reporting questionnaire to assess urinary tract infections and differential diagnosis: acute cystitis symptom score. *Urol Int*. 2014;92(2):230–236. DOI: 10.1159/000356177.
29. Medina M., Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol*. 2019;11:1756287219832172. DOI: 10.1177/1756287219832172.
30. Thänert R., Reske K.A., Hink T. et al. Comparative genomics of antibiotic-resistant uropathogens implicates three routes for recurrence of urinary tract infections. *mBio*. 2019;10(4):e01977–01919. DOI: 10.1128/mBio.01977-19.
31. 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: 10.1093/infdis/jin335.
32. Ikäheimo R., Siitonen A., Heiskanen T. et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996;22(1):91–99. DOI: 10.1093/clinids/22.1.91.
33. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D. et al. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003;301(5629):105–107. DOI: 10.1126/science.1084550.
34. Rosen D.A., Hooton T.M., Stamm W.E. et al. Detection of intracellular bacterial communities in human urinary tract infection. *PLoS Med*. 2007;4(12):e329. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040329.

References

1. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol*. 2015;13(5):269–284. DOI: 10.1038/nrmicro3432.
2. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):1–13. DOI: 10.1016/j.idc.2013.09.003.
3. Borisov V.V. Diagnosis and therapy of urinary infections. What should always remember (clinical lecture). Part 1. *Urologicheskie vedomosti*. 2017;7(3):52–59 (Russ.). DOI: 10.17816/uroved7352-59.
4. Gupta K., Trautner B.W. Diagnosis and management of recurrent urinary tract infections in non-pregnant women. *BMJ*. 2013;346:f3140. DOI: 10.1136/bmj.f3140.
5. Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A. et al. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines*. M.; 2020 (in Russ.).
6. Bonkat G., Bartoletti R., Bruyere F. et al. EAU Guideline of Urological Infections. European Association of Urology; 2021 (Electronic resource.) URL: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections>. (access date: 06.04.2021).
7. Hooton T.M. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(4):259–268. DOI: 10.1016/s0924-8579(00)00350-2.
8. Scholes D., Hawn T.R., Roberts P.L. et al. Family history and risk of recurrent cystitis and pyelonephritis in women. *J Urol*. 2010;184(2):564–569. DOI: 10.1016/j.juro.2010.03.139.
9. Cai T. Recurrent uncomplicated urinary tract infections: definitions and risk factors. *GMS Infect Dis*. 2021;9:Doc03. DOI: 10.3205/id000072.
10. Al-Shukri S.H., Slesarevskaya M.N., Kuz'min I.V. Fosfomycin for treatment of uncomplicated lower urinary tract infection. *Urologiia*. 2018;(5):153–159 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2018.5.153-158.

35. Elliott T.S., Reed L., Slack R.C., Bishop M.C. Bacteriology and ultrastructure of the bladder in patients with urinary tract infections. *J Infect.* 1985;11(3):191–199. DOI: 10.1016/s0163-4453(85)92997-4.
36. Lenger S.M., Bradley M.S., Thomas D.A. et al. D-mannose vs other agents for recurrent urinary tract infection prevention in adult women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):265.e1–265.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.048.
37. Sauer M.M., Jakob R.P., Luber T. et al. Binding of the bacterial adhesin fimH to its natural, multivalent high-mannose type glycan targets. *J Am Chem Soc.* 2019;141(2):936–944. DOI: 10.1021/jacs.8b10736.
38. Tsukanov A.Yu., Mirzakadiyev A.A. Precoital Prevention of Acute Cystitis Associated with Sexual Intercourse. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020;16(20):6–10 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-20-6-10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кузьмин Игорь Валентинович — д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-7724-7832.

Слесаревская Маргарита Николаевна — к.м.н., старший научный сотрудник НИЦ урологии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-4911-6018.

Аль-Шукри Сальман Хасунович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-4857-0542.

Контактная информация: Кузьмин Игорь Валентинович, e-mail: kuzminigor@mail.ru.

Источник финансирования: исследование проведено при поддержке ООО «АЦИНО РУС».

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.07.2021.

Поступила после рецензирования 10.08.2021.

Принята в печать 27.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Igor V. Kuz'min — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Urology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7724-7832.

Margarita N. Slesarevskaya — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Research Center of Urology, Research Institute for Surgery and Emergency Medicine of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4911-6018.

Salman H. Al-Shukri — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4857-0542.

Contact information: Igor V. Kuz'min, e-mail: kuzminigor@mail.ru.

Financial Disclosure: the study was conducted with the support of LLC ACINO RUS LLC. No authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 20.07.2021.

Revised 10.08.2021.

Accepted 27.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-218-224

Проблемы диагностики и лечения бактериального вагиноза в активном репродуктивном возрасте

Ю.Ю. Чеботарева

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность использования вагинальных капсул, содержащих метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, у пациенток с бактериальным вагинозом, включая рецидивирующую форму.

Материал и методы: обследовано 62 пациентки, из них 1-я группа (n=32) — с впервые установленным диагнозом «бактериальный вагиноз»; 2-я группа (n=30) — с рецидивирующим течением бактериального вагиноза. Применяли капсулы вагинальные, содержащие метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг (Гинокапс), или сочетание капсул с пероральным приемом метронидазола по 250 мг 2 р/сут (комбинированная терапия). В зависимости от лечения 1-я группа была разделена на подгруппы 1А (n=20) и 1В (n=12), а 2-я группа — на подгруппы 2А (n=18) и 2В (n=12), в которых пациентки получали монотерапию или комбинированную терапию соответственно. Эффективность терапии оценивали через 1 мес. и 12 мес. после завершения лечения.

Результаты исследования: основным симптомом практически у всех пациенток обследуемых групп были серозные выделения из половых путей. Диффузную гиперемию в области вульвы чаще отмечали у пациенток 1-й группы, при этом петехиальные высыпания на слизистой вульвы значимо чаще выявлялись у пациенток 2-й группы (p<0,05). У всех пациенток отмечалось снижение содержания *Lactobacillus spp.*, преобладали микст-инфекции. При этом у пациенток 2-й группы в сравнении с пациентками 1-й группы отмечалось достоверное увеличение факультативно-анаэробной и дрожжевой микрофлоры (p<0,05%). В 1-й группе не выявлено статистически достоверных различий в динамике клинических симптомов на фоне обоих режимов терапии, при этом у пациенток 2-й группы на фоне комбинированной терапии достоверно быстрее снижались клинические проявления заболевания. При проведении комбинированной терапии отмечались побочные эффекты. Вне зависимости от метода терапии после лечения отмечалось снижение общей бактериальной массы, логарифмического роста анаэробной микрофлоры. Рецидивов бактериального вагиноза после лечения не было.

Заключение: использование комбинированного препарата для интравагинального применения, содержащего метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, в течение 10 дней способствует нормализации клинической картины и устранению жалоб, нормализации флоры за счет роста лактобактерий, с отсутствием побочных реакций. При рецидивирующих формах рекомендовано использование данного препарата в комбинации с антибактериальными препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бактериальный вагиноз, активный репродуктивный возраст, метронидазол, миконазола нитрат, лактобактерии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Чеботарева Ю.Ю. Проблемы диагностики и лечения бактериального вагиноза в активном репродуктивном возрасте. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):218–224. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-218-224.

Diagnosis and treatment of bacterial vaginosis during active reproductive age

Yu.Yu. Chebotareva

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy and safety of vaginal capsules containing metronidazole 100 mg and myconazole nitrate 100 mg in women with bacterial vaginosis (including recurrent vaginosis).

Patients and Methods: 62 women were enrolled. Group 1 included 32 women with firstly diagnosed bacterial vaginosis. Group 2 included 30 women with recurrent bacterial vaginosis. Vaginal capsules containing 100 mg of metronidazole and 100 mg of miconazole nitrate (Gynocaps) or Gynocaps plus peroral metronidazole 250 mg twice daily (combined therapy) were prescribed. Group 1 and group 2 were divided into subgroups, i.e., 1A (n=20) and 1B (n=12), 2A (n=18) and 2B (n=12), based on treatment (monotherapy or combined therapy, respectively). Treatment efficacy was assessed 1 month and 12 months after completing treatment.

Results: the major symptom in both groups was off-white vaginal discharge. Diffuse vulvar redness was more common in group 1 while petechiae were more common in group 2 (p<0.05). *Lactobacillus spp.* counts were reduced in all women, mixed infections were predominant. In group 2, significantly higher counts of anaerobic and yeast flora compared to group 1 were reported (p<0.05). In group 1, no significant differences in the improvement of clinical signs after both treatment regimens were reported. Meanwhile, in group 2, clinical signs improved more rapidly after combined treatment. However, combined treatment was associated with adverse effects. A reduction in the total bacterial mass and logarithmic growth of anaerobic microflora was observed irrespective of the treatment regimen. No recurrences of bacterial vaginosis were reported.

Conclusions: a 10-day treatment course of combined vaginal capsules containing metronidazole 100 mg and miconazole nitrate 100 mg improves clinical signs, eliminates complaints, and improves vaginal microflora owing to *Lactobacillus* growth without adverse reactions. In recurrent vaginosis, this agent should be used in combination with antibiotics.

KEYWORDS: bacterial vaginosis, active reproductive age, metronidazole, miconazole nitrate, Lactobacillus.

FOR CITATION: Chebotareva Yu.Yu. Diagnosis and treatment of bacterial vaginosis during active reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):218–224 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-218-224.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной медицины является влияние вагинального биотопа на женское репродуктивное здоровье [1]. Микробиоценоз влагалища рассматривают как динамическую комплексную мультифункциональную микрэкосистему со стабильной колонизационной резистентностью, выполняющую барьерную, ферментативную, витаминообразующую, иммунную функции [2]. Общеизвестно, что на состояние микробиоты влагалища влияет комплекс экзогенных и эндогенных факторов [3]. Сложность вагинальной экосистемы связана с таксономическим разнообразием и колебаниями количественных показателей. На современном этапе выявление характерных микробных ассоциаций возможно с использованием количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [2]. Метагеномное секвенирование микробиоты используется в диагностике нарушений вагинального микробиоценоза [4, 5]. Микрофлора влагалища изменяется в онтогенезе, в ходе менструального цикла, зависит от расовой принадлежности, экологии и географического места проживания женщины, воздействия стрессорных факторов, от особенностей пищевого рациона, гигиены, мочеиспускания, инфекций, использования антибиотиков, антисептиков и др. [6].

Эндогенную микрофлору влагалища делят на облигатную, встречающуюся у 100% женщин, и факультативную, связанную с условной или абсолютной патогенностью, которая отмечается в условиях дисбиоза, бактериального вагиноза или вагинита [2]. Дисбиоз влагалища — качественно-количественное нарушение таксономично разнообразной микрофлоры вагинального биотопа, включая бактериальный вагиноз [7]. Последний считают фактором риска ВИЧ-инфицирования и преждевременных родов [8].

Бактериальный вагиноз широко распространен у женщин репродуктивного возраста [9–12]. На сегодняшний день клиндамицин и метронидазол остаются стандартными препаратами для лечения данного патологического состояния [9]. Авторы считают, что одним из возможных вариантов лечения бактериального вагиноза может быть применение комбинированного препарата для интравагинального использования, содержащего метронидазол 100 мг, рекомендованный международными и российскими клиническими протоколами в качестве первой линии терапии, и миконазола нитрат 100 мг. Данный препарат рекомендован как эффективный в отношении анаэробов и дрожжеподобных грибов рода *Candida* [9]. Рекомендуемая схема использования — 1 р/сут вагинально в течение 10 дней в сочетании с приемом метронидазола внутрь. Однако пероральный прием метронидазола может сопровождаться побочными эффектами, особенно у женщин с наличием экстрагенитальных заболеваний.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность использования вагинальных капсул, содержащих метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, у пациенток с бактериальным вагинозом, включая рецидивирующую форму.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование проведено на базе ООО «ДОНАЛЬФАМЕДИКА» (г. Ростов-на-Дону). Обследовано 62 пациентки в возрасте 18–24 лет, из них:

1-я группа (n=32) — с впервые установленным диагнозом «бактериальный вагиноз», 2-я группа (n=30) — с рецидивирующим течением бактериального вагиноза, частота рецидивов в год — более 3. Критерии включения в исследование: установленный диагноз бактериального вагиноза; отсутствие инфекций, передаваемых половым путем, родов и беременности в анамнезе; неприменение гормональных контрацептивных средств. Изучали биологический и социальный анамнез, клиническую симптоматику, состояние микробиоценоза влагалища методом мультипраймерной количественной Real-Time ПЦР, количественной ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор 16), определяя бактериальную массу и состав вагинальной микробиоты. Для лечения использовали препарат для интравагинального применения, содержащий метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг (монотерапия) по 1 капсуле вагинальной 1 р/сут во влагалище в течение 10 дней или сочетание этого лечения с пероральным приемом метронидазола по 250 мг 2 р/сут (комбинированная терапия) в течение 10 сут. В зависимости от лечения 1-я группа была разделена на подгруппы 1А (n=20) и 1В (n=12), а 2-я группа — на подгруппы 2А (n=18) и 2В (n=12), в которых пациентки получали монотерапию или комбинированную терапию соответственно. Эффективность терапии оценивали через 1 мес. и 12 мес. после завершения лечения. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст пациенток обеих групп был в пределах 18–24 лет, показатели среднего возраста ($M \pm m$) статистически значимо не различались ($21,5 \pm 1,63$ и $22,0 \pm 1,34$ года в 1-й и 2-й группах) ($p > 0,1$). В таблице 1 отражена структура экстрагенитальных заболеваний у обследуемых пациенток.

Таблица 1. Структура экстрагенитальных заболеваний у пациенток обследуемых групп

Table 1. Extragenital diseases in women of study groups

Экстрагенитальные заболевания Extragenital diseases	1-я группа (n=32) Group 1 (n=32)		2-я группа (n=30) Group 2 (n=30)	
	n	%	n	%
Заболевания ЖКТ GI diseases	2	6,2	9	30*
Инфекции мочевыводящих путей / Urinary infections	2	6,2	5	16,7*
Воспалительные заболевания ЛОР-органов Inflammatory ENT diseases	1	3,1	2	6,7
Воспалительные заболевания полости рта Inflammatory oral diseases	3	9,3	9	30*
Не было указаний в анамнезе Not specified	24	75	5	16,6*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении показателей у пациенток 1-й и 2-й групп.

Note. * — $p < 0.05$ when comparing groups 1 and 2.

Таблица 2. Клинические особенности вульвы и влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом**Table 2.** Vulvar and vaginal clinical presentations in women with bacterial vaginosis

Клиническая особенность Clinical presentation	1-я группа (n=32) Group 1 (n=32)		2-я группа (n=30) Group 2 (n=30)	
	n	%	n	%
Серозный характер выделений Off-white vaginal discharge	8	25	15	50*
Слизисто-гнойный характер выделений Mucopurulent vaginal discharge	5	15,6	13	43,3*
«Рыбий» запах выделений Fishy odor	28	87,5	30	100
Диффузная гиперемия вульвы Diffuse vulvar redness	-	-	2	6,7
Петехиальные высыпания на вульве Vulvar petechiae	9	28,1	12	40*
Отек вульвы Vulvar edema	-	-	12	40*
Диспареуния Dyspareunia	-	-	2	6,7
Дизурия Dysuria	-	-	4	13,4

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении показателей у пациенток 1-й и 2-й групп.

Note. * — $p < 0.05$ when comparing groups 1 and 2.

Таким образом, у пациенток с рецидивирующим течением бактериального вагиноза отмечается отягощенный экстрагенитальными заболеваниями анамнез. Жалобы на выделения из половых путей отмечались у всех пациенток обследуемых групп (табл. 2).

Основным симптомом практически у всех пациенток обследуемых групп были серозные выделения из половых путей. При этом у пациенток 2-й группы в 43,3% случаев они имели слизисто-гнойный характер. Диффузную гиперемию в области вульвы чаще отмечали у пациенток 1-й группы, при этом петехиальные высыпания на слизистой вульвы значимо чаще выявлялись у пациенток 2-й группы ($p < 0,05$).

Анализ данных количественной ПЦР показал, что у всех пациенток отмечалось снижение содержания *Lactobacillus spp.*, преобладали микст-инфекции (аэробно-анаэробные, анаэробно-дрожжевые). При этом у пациенток 2-й группы в сравнении с пациентками 1-й группы отмечалось достоверное увеличение факультативно-анаэробной и дрожжевой микрофлоры ($p < 0,05$) (табл. 3).

В таблице 4 представлена динамика купирования симптомов у обследуемых пациенток в зависимости от метода лечения.

Установлено, что в зависимости от методов используемой терапии у пациенток 1-й группы не было статисти-

Таблица 3. Состояние микробиома влагалища у пациенток с бактериальным вагинозом по данным ПЦР в реальном времени ($M \pm m$)**Table 3.** Vaginal microbiome in women with bacterial vaginosis (real-time PCR, $M \pm m$)

Микроорганизм Microbe	Состав микробиома влагалища (Lg_{10} ГЭ/обр.) Vaginal microbiome content (lg_{10} gEq/sample)	
	1-я группа Group 1 (n=32)	2-я группа Group 2 (n=30)
Общая бактериальная масса Total bacterial mass	7,9±0,07	7,7±0,09
<i>Lactobacillus spp.</i>	2,1±0,1	1,9±0,07
<i>Enterobacteriaceae</i>	1,2±0,07	4,6±0,09*
<i>Streptococcus spp.</i>	1,09±0,09	4,45±0,05*
<i>Staphylococcus spp.</i>	1,13±0,07	4,33±0,09*
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Prevotella bivia</i> / <i>Porphyromonas spp.</i>	8,08±0,9	8,01±0,7
<i>Eubacterium spp.</i>	5,99±0,4	6,1±0,1
<i>Sneathia spp.</i> + <i>Leptotrihia spp.</i> / <i>Fusobacterium spp.</i>	5,87±0,04	6,2±1,03*
<i>Megasphaera spp.</i> / <i>Veilonella spp.</i> / <i>Dialister spp.</i>	5,37±0,04	5,52±0,09
<i>Lachnobacterium spp.</i> / <i>Clostridium spp.</i>	5,22±0,01	6,11±0,51*
<i>Mobiluncus spp.</i> / <i>Corynebacterium spp.</i>	5,13±0,1	7,05±0,21*
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	5,10±0,1	5,19±0,21
<i>Atopobium vaginae</i>	6,08±0,09	8,01±0,07*
<i>Candida spp.</i>	6,72±0,5	7,13±0,77*

Примечание. ГЭ/обр. — геном-эквивалентов на образец; * — $p < 0,05$ при сравнении показателей у пациенток 1-й и 2-й групп.

Note. gEq/sample, genome equivalents per sample; * — $p < 0.05$ when comparing groups 1 and 2.

чески достоверного различия в динамике клинических симптомов, при этом у пациенток 2-й группы на фоне комбинированной терапии быстрее купировались клинические проявления заболевания.

В таблице 5 представлена частота побочных эффектов у пациенток 1-й и 2-й групп в зависимости от метода лечения.

В ряде случаев при проведении комбинированной терапии отмечались побочные эффекты, которые преобладали у пациенток 2-й группы.

В таблице 6 приводятся результаты ПЦР вагинального секрета в зависимости от метода лечения, до лечения, через 1 мес. и 12 мес. после завершения лечения.

Выявлено, что вне зависимости от метода терапии отмечалось снижение общей бактериальной массы, логарифмического роста анаэробной микрофлоры, включая микробные геномы *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Candida spp.* ($p < 0,05$).

Таблица 4. Продолжительность сохранения симптоматики у пациенток с вульвовагинитом на фоне монотерапии или комбинированной терапии ($M \pm m$)**Table 4.** Duration of symptoms in women with vulvovaginitis after monotherapy or combined therapy ($M \pm m$)

Клинический признак Clinical signs	Продолжительность сохранения симптоматики после начала лечения, сут Duration of symptoms after starting treatment, days			
	1-я группа / Group 1 (n=32)		2-я группа / Group 2 (n=30)	
	Подгруппа 1А Subgroup 1A (n=20)	Подгруппа 1В Subgroup 1B (n=12)	Подгруппа 2А Subgroup 2A (n=18)	Подгруппа 2В Subgroup 2B (n=12)
Выделения / Discharge	2,0±0,9*	1,9±0,05	2,7±0,09**	1,8±0,05
Наличие «рыбьего» запаха / Fishy odor	1,7±0,5*	1,8±0,05	2,4±0,05**	1,8±0,05
Дискомфорт / Discomfort	1,9±0,04*	1,7±0,03	2,4±0,04**	1,7±0,03

Примечание. * — $p > 0,1$ при сравнении показателей у пациенток из подгрупп 1А и 1В, ** — $p < 0,05$ при сравнении показателей у пациенток из подгрупп 2А и 2В.

Note. * — $p > 0.1$ when comparing subgroups 1A and 1B; ** — $p < 0.05$ when comparing subgroups 2A and 2B.

Таблица 5. Частота побочных эффектов лечения у обследуемых пациенток ($M \pm m$)**Table 5.** The rate of adverse effects in the study groups ($M \pm m$)

Побочные эффекты Adverse effects	Подгруппа 1А Subgroup 1A (n=20)		Подгруппа 1В Subgroup 1B (n=12)		Подгруппа 2А Subgroup 2A (n=20)		Подгруппа 2В Subgroup 2B (n=12)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Тошнота / Nausea	-	-	1	8,3	1	5,6	4	33,2
Нарушения вкусовых ощущений («металлический» привкус во рту) Abnormal (metallic) taste	-	-	2	16,6	1	5,6	3	25
Головная боль, головокружение / Headache, dizziness	-	-	2	16,6	-	-	3	25
Депрессия, бессонница / Depression, insomnia	-	-	1	8,3	-	-	2	16,6
Раздражительность / Irritability	-	-	1	8,3	-	-	2	116,6
Крапивница / Urticaria	-	-	-	-	-	-	1	8,3
Дизурия / Dysuria	-	-	1	8,3	-	-	2	16,6
Слабость / Weakness	-	-	1	8,3	1	5,6	2	16,6

Таблица 6. Результаты ПЦР вагинального секрета в зависимости от метода лечения (монотерапия или комбинированная терапия) у пациенток с бактериальным вагинозом, Lg10 ГЭ/обр. ($M \pm m$)**Table 6.** PCR of vaginal discharge depending on treatment regimen (monotherapy or combined treatment) in women with bacterial vaginosis, Ig10 gEq/sample ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Подгруппа 1А Subgroup 1A (n=20)			Подгруппа 1В Subgroup 1B (n=12)			Подгруппа 2А Subgroup 2A (n=20)			Подгруппа 2В Subgroup 2B (n=12)		
	Исх. / Baseline	1 мес. / 1 month	12 мес. / 12 months	Исх. / Baseline	1 мес. / 1 month	12 мес. / 12 months	Исх. / Baseline	1 мес. / 1 month	12 мес. / 12 months	Исх. / Baseline	1 мес. / 1 month	12 мес. / 12 months
Общая бактериальная масса Total bacterial mass	7,9±0,19	5,6±0,02*	5,3±0,05*	8,1±0,15	2,9±0,23*	2,4±0,11*	7,2±0,05	5,0±0,01	5,1±0,02	7,9±0,03	2,1±0,04*	2,7±0,03*
<i>Lactobacillus spp.</i>	2,1±0,1	5,6±0,02	5,3±0,05	2,1±0,15	2,9±0,23	3,4±0,11*	1,9±0,07	4,6±0,02	4,3±0,05	1,1±0,15	3,9±0,23*	3,4±0,11*
<i>Atopobium vaginae</i>	8,08±0,09	4,2±0,17	3,3±0,17	8,05±0,05	2,7±0,13*	2,1±0,05*	7,91±0,09	4,4±0,06	2,9±0,02	8,11±0,11	3,1±0,11*	3,4±0,12*
<i>Gardnerella vaginalis + Prevotella bivia / Porphyromonas spp.</i>	8,08±0,9	3,1±0,03*	4,2±0,01*	8,1±0,9	4,0±0,1*	3,1±0,01*	8,31±0,9	4,1±0,11*	4,0±0,2	8,3±0,31	4,3±0,4*	4,3±0,11*
<i>Candida spp.</i>	5,72±0,5	2,1±0,03*	2,8±0,02*	6,4±0,3	4,0±0,1*	4,8±0,03*	5,99±0,5	4,1±0,03*	4,8±0,02*	6,4±0,3	4,0±0,1*	4,4±0,3*

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями.

Note. * — $p < 0.05$ compared to baseline.

ОБСУЖДЕНИЕ

Капсулы вагинальные Гинокапс — это комбинированное противомикробное, противопротозойное и противогрибковое средство. Один из компонентов данного препарата — метронидазол — синтетический аналог азомицина — природного вещества, продуцируемого бактериями рода стрептомицеты (*Streptomyces spp.*), производное 5-нитроимидазола [13]. Данное лекарственное средство используется для лечения инфекций, вызванных анаэробными грамотрицательными (бактероиды) и грамположительными (клостридии) бактериями, при этом восстановленная нитрогруппа, взаимодействуя с ДНК клеток микроорганизма, ингибирует синтез нуклеиновых кислот, вызывая его гибель [13]. Механизм действия связан с восстановлением 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными белками анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизма, ингибируя синтез его нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий и простейших. Метронидазол используется в лечении трихомониаза более 30 лет и является препаратом выбора при этом заболевании [14, 15]. Однако трихомониаз, будучи ведущей инфекцией, передающейся половым путем, в настоящее время диагностируется редко [16]. Метронидазол активен не только в отношении *Trichomonas vaginalis*, но и в отношении анаэробных и некоторых грамположительных микроорганизмов [13]. В присутствии смешанной флоры (аэробы и анаэробы) метронидазол действует синергически с антибиотиками, эффективными против аэробов [13].

Вторым действующим веществом данного препарата является миконазол — эффективное антимикотическое средство, которое оказывает свое действие прежде всего на дерматофиты и дрожжевые грибы. При интравагинальном применении активен в основном в отношении *Candida albicans*. Миконазол подавляет биосинтез эргостерина в грибах и изменяет состав других липидных компонентов в мембране, что приводит к гибели грибковых клеток. Миконазол не изменяет состав нормальной микрофлоры и pH влагалища (нельзя забывать об участии других микроорганизмов, в том числе грибов, в ухудшении прогноза лечения бактериального вагиноза ввиду известного факта нарушения вагинального микробиома при этом состоянии) [9, 17]. Комбинация метронидазола и миконазола нитрата успешно используется с целью терапии бактериального вагиноза и кандидозного вагинита [18].

Ряд исследований свидетельствуют о необходимости высокой дозировки препаратов. Отмечена эффективность высоких доз интравагинальной формы комбинации метронидазола и миконазола для профилактики вагинальных инфекций у ВИЧ-негативных женщин [19]. Однако авторы подчеркивают важность использования минимальной дозы в коррекции бактериального вагиноза и анаэробно-дрожжевого вагинита [18]. Клинические исследования по сравнительной оценке клинической эффективности и безопасности по шкале Udvald for Kliniske Undersogelser вагинальных капсул с комбинацией метронидазола 100 мг и миконазола нитрата 100 мг показали, что небольшие дозы метронидазола и миконазола нитрата обеспечивают высокие концентрации действующих веществ в тканях и в 100% случаев не вызывают

побочных эффектов [20]. Отмечено удобство в использовании вагинальных капсул Гинокапс, за счет чего повышается комплаентность [20]. Безопасность препарата показана при использовании у беременных [21].

Восстановление нормальной микрофлоры является конечной целью любой терапии, назначаемой при патологических выделениях из влагалища. Представленные данные свидетельствуют о том, что монотерапия с применением метронидазола и миконазола в составе препарата для топического применения — безопасный метод коррекции микробиоценоза влагалища. При рецидивирующих формах бактериального вагиноза возможно применение в комбинации с противомикробными препаратами.

Результаты сравнительного анализа динамики клинических признаков и результатов ПЦР после лечения показали эффективность применения капсул вагинальных Гинокапс как в режиме монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. Через месяц после лечения препаратом выделены в обильном количестве *Lactobacillus crispatus*, что соответствует микрофлоре здоровых женщин. Это еще раз подтверждает мнение авторов о том, что препарат может быть использован у пациенток со смешанной, анаэробно-дрожжевой инфекцией (*Candida*), в том числе с рецидивирующим течением, при этом авторы рекомендуют использовать его интравагинально 1 р/сут в течение 10 дней, в сочетании с приемом метронидазола внутрь [9]. Нами показано, что такое лечение достаточно эффективно, но в ряде случаев имеется побочное действие. Последнее проявляется у женщин с рецидивирующим течением бактериального вагиноза и, возможно, связано с имеющимися у них экстрагенитальными нарушениями, включая заболевания желудочно-кишечного тракта. В основе рецидивирующего течения заболевания лежит микробиологическая взаимосвязь кишечного и влагалищного биоценозов в составе микробиома макроорганизма, при этом у женщин с нарушением вагинальной микрофлоры выявляют дисбиоз кишечника [8]. Авторы считают, что вагинальный биотоп формируют более 400 видов бактерий и более 100 видов вирусов, находящихся в тесных взаимоотношениях с вагинальной средой [22]. У женщин репродуктивного возраста вагинальный микробиоценоз характеризуется присутствием лактобактерий, включая *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* и *L. iners* [8]. Бактериальный вагиноз — патология, связанная с уменьшением колоний лактофлоры, отсутствием воспаления, снижением иммунного ответа, как правило, с наличием кандидозной инфекции [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование комбинированного препарата для интравагинального применения, содержащего метронидазол 100 мг и миконазола нитрат 100 мг, в течение 10 дней способствует нормализации клинической картины и устранению имеющихся жалоб, нормализации микрофлоры за счет роста численности лактобактерий, с отсутствием побочных реакций. Применение капсул вагинальных Гинокапс — это наиболее физиологичный метод лечения впервые выявленного бактериального вагиноза у молодых женщин. При рецидивирующих формах рекомендовано использование данного препарата в комбинации с чувствительными к данной инфекции антибактериальными препаратами.

Благодарность

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

Acknowledgements

The technical edition is supported by LLC "Innolec".

Литература

1. Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А., Султанова Д.А. Клиническая картина и лечение хронического вульвовагинита у молодых женщин. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(2):22–26. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-22-26.
2. Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю., Костоева З.А. К вопросу о дисбиозе влагалища у девочек с инфекциями мочевыделительной системы. Нефрология. 2019;23(3):49–53.
3. Горбань Е.Г., Летифов Г.М., Чеботарева Ю.Ю. Факторы риска рецидивирования пиелонефрита у девушек-подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016;61(4):209.
4. Шалепо К.В., Назарова В.В., Минухова Ю.Н. и др. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;1:26–32.
5. Li J., McCormick J., Bocking A., Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. Reproductive Sciences. 2012;19(3):235–242. DOI: 10.1177/1933719111418379.
6. Gajer P., Brotman R.M., Bai G. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Science Translational Medicine. 2012;132(4):132–152. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.
7. Ришук С.В. Дисбиоз влагалища: новый взгляд на проблему. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016;15(3):54–63.
8. Баранов И.И., Нестерова Л.А., Тумбинская Л.В. Микробиота влагалища и кишечника у женщин репродуктивного возраста. Opinion Leader. 2018;S1:68–72.
9. Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Бактериальный вагиноз. Возможные пути решения проблемы. РМЖ. 2020;28(11):75–78.
10. Romero Herrero D., Andreu Domingo A. Bacterial vaginosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(Suppl 3):14–18. DOI: 10.1016/S0213-005X(16)30214-2.
11. Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? Appl Microbiol Biotechnol. 2018;102(2):553–558. DOI: 10.1007/s00253-017-8659-9.
12. Hakimi S., Farhan F., Farshbaf-Khalili A. et al. The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(1):109–116. DOI: 10.1007/s00404-017-4555-x.
13. Краснюк И.И. (мл.), Нарышкин С.Р., Беляцкая А.В. и др. Метронидазол — 60 лет применения. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020;1:81–90.
14. Савоскина В.А. Современная проблематика трихомониаза: эпидемиология, клиника, течение, диагностика и терапия. Дерматология та венерология. 2017;77(3):18–26.
15. Григорьев А.Н., Рыбина Е.В., Мартикайнен З.М., Савичева А.М. Состояние микробиоценоза влагалища у женщин с трихомониазом. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(4):57–64.
16. Гомберг М.А. Трихомониаз — редко диагностируемая, самая частая инфекция, передаваемая половым путем. Фармакология и фармакотерапия. 2021;2:60–61.
17. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol. 2016;214:15–21. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
18. Маркова Э.А. Эффективность вагинальной формы сочетания метронидазола и миконазола нитрата для терапии бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(3):205–210. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210.

19. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J. et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment with High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. J Infect Dis. 2015;211(12):1875–1882. DOI: 10.1093/infdis/jiu818.
20. Небышинец Л.М., Красниченко Л.С., Мартинович А.И. и др. Опыт клинического применения препарата Гинокапс в терапии вульвовагинального кандидоза. Медицинские новости. 2010;12:49–52.
21. Шапошникова Е.В. Современные подходы к лечению вульвовагинита смешанной этиологии у женщин во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):5–11. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11.
22. Huang B., Fettweis J.M., Brooks J.P. et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. Clin Lab Med. 2014;34(4):747–761. DOI: 10.1016/j.cll.2014.08.006.

References

1. Chebotaryova Yu.Yu., Kostoeva Z.A., Sultanova D.A. Clinical manifestations and treatment of chronic vulvovaginitis in young women. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2018;17(2):22–26 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-22-26.
2. Letifov G.M., Chebotaryova Yu.Yu., Kostoeva Z.A. On the issue of vaginal dysbiosis in girls with urinary tract infections. Nefrologiya. 2019;23(3):49–53 (in Russ.).
3. Gorban E.G., Letifov G.M., Chebotaryova Yu.Yu. Risk factors for recurrent pyelonephritis in adolescent girls. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2016;61(4):209 (in Russ.).
4. Shalepo K.V., Nazarova V.V., Minukhova Yu.N. et al. Evaluation of modern methods of laboratory diagnosis of bacterial vaginosis. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2014;1:26–32 (in Russ.).
5. Li J., McCormick J., Bocking A., Reid G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. Reproductive Sciences. 2012;19(3):235–242. DOI: 10.1177/1933719111418379.
6. Gajer P., Brotman R.M., Bai G. et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. Science Translational Medicine. 2012;132(4):132–152. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003605.
7. Rischuk S.V. Vaginal dysbiosis: a new look at the problem. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2016;15(3):54–63 (in Russ.).
8. Baranov I.I., Nesterova L.A., Tumbinskaya L.V. Microbiota of the vagina and intestines in women of reproductive age. Lider mneniya. 2018;S1:68–72 (in Russ.).
9. Ilina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Bacterial vaginosis, possible ways to solve the problem. RMJ. 2020;28(11):75–78 (in Russ.).
10. Romero Herrero D., Andreu Domingo A. Bacterial vaginosis. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(Suppl 3):14–18. DOI: 10.1016/S0213-005X(16)30214-2.
11. Reid G. Is bacterial vaginosis a disease? Appl Microbiol Biotechnol. 2018;102(2):553–558. DOI: 10.1007/s00253-017-8659-9.
12. Hakimi S., Farhan F., Farshbaf-Khalili A. et al. The effect of prebiotic vaginal gel with adjuvant oral metronidazole tablets on treatment and recurrence of bacterial vaginosis: a triple-blind randomized controlled study. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(1):109–116. DOI: 10.1007/s00404-017-4555-x.
13. Krasnyuk I.I. (Jr.), Naryshkin S.R., Belyatskaya A.V. et al. Metronidazole — 60 years of use. Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya. 2020;1:81–90 (in Russ.).
14. Savoskina V.A. Modern problems of trichomoniasis: epidemiology, clinic, course, diagnosis and therapy. Dermatologiya i venerologiya. 2017;77(3):18–26 (in Russ.).
15. Grigoriev A.N., Rybina E.V., Martikainen Z.M., Savicheva A.M. The state of vaginal microbiocenosis in women with trichomoniasis. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2016;65(4):57–64 (in Russ.).
16. Gomberg M.A. Trichomoniasis is a rarely diagnosed, the most common sexually transmitted infection. Farmakologiya i farmakoterapiya. 2021;2:60–61 (in Russ.).

17. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:15–21. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
18. Markova E.A. The effectiveness of the vaginal form of a combination of metronidazole and miconazole nitrate for the treatment of bacterial vaginosis and candidal vulvovaginitis. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(3):205–210 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-205-210.
19. McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J. et al. Randomized Trial of Periodic Presumptive Treatment with High-Dose Intravaginal Metronidazole and Miconazole to Prevent Vaginal Infections in HIV-negative Women. *J Infect Dis.* 2015;211(12):1875–1882. DOI: 10.1093/infdis/jiu818.
20. Nebyshinets L.M., Krasnichenko L.S., Martinovich A.I. et al. Experience of clinical use of the drug "Ginocaps" in the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Meditinskiye novosti.* 2010;12:49–52 (in Russ.).
21. Shaposhnikova E.V. Modern approaches to the treatment of vulvovaginitis of mixed etiology in women during pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(1):5–11 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11.
22. Huang B., Fettweis J.M., Brooks J.P. et al. The changing landscape of the vaginal microbiome. *Clin Lab Med.* 2014;34(4):747–761. DOI: 10.1016/j.cll.2014.08.006.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Чеботарева Юлия Юрьевна — д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

Контактная информация: Чеботарева Юлия Юрьевна, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 16.07.2021.

Поступила после рецензирования 30.07.2021.

Принята в печать 13.08.2021.

ABOUT THE AUTHOR:

Yuliya Yu. Chebotareva — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

Contact information: Yuliya Yu. Chebotareva, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 16.07.2021.

Revised 30.07.2021.

Accepted 13.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-225-228

Цервицит: возможности альтернативной терапии

Л.В. Сапрыкина, Д.М. Ибрагимова, М.Р. Нариманова

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность альтернативной терапии при лечении цервицита у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста.

Материал и методы: в пилотное сравнительное исследование было включено 60 пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста (25–45 лет) с цервицитом. Пациентки были разделены на 2 группы. Группа I (n=30) получала лечение многокомпонентным растительным средством (крем Тукофитол дозированный) 1 р/сут в течение 20 дней. Группа I была разделена на 2 подгруппы. У пациенток подгруппы IA (n=14) выявили условно-патогенную микрофлору (УПМ) в диагностически значимых титрах, в связи с чем женщины получали системную антибактериальную терапию. У пациенток подгруппы IB (n=16) УПМ в диагностически значимых титрах выявлено не было, и женщины получали только многокомпонентное растительное средство. Пациенток из группы II, контрольной (n=30), также разделили на 2 подгруппы. В подгруппе IIА (n=16) женщины получали системную антибактериальную терапию и повидон-йод *per vaginam* в связи с выявлением УПМ. У пациенток подгруппы IIВ (n=14) УПМ в диагностически значимых титрах выявлено не было, поэтому применялась выжидательная тактика. До начала лечения, а также через 30 дней после начала лечения оценивали субъективные симптомы, характерные для цервицита, выполняли лабораторные исследования и кольпоскопию.

Результаты исследования: по 2 пациентки из каждой группы выбыли из исследования. У пациенток группы I зарегистрировали более быстрое купирование симптомов цервицита по сравнению с пациентками группы II ($p<0,05$), а также чаще отмечали отсутствие роста УПМ (100% и 92,85% в группах I и II соответственно; $p>0,05$).

Заключение: улучшение как субъективных критериев, так и результатов лабораторных анализов свидетельствовало о том, что в обеих группах терапия была успешной. При отсутствии УПМ в диагностически значимых титрах возможно применение многокомпонентного растительного средства в качестве монотерапии, что способствует уменьшению симптомов воспаления.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цервицит, воспалительная болезнь шейки матки, Тукофитол, репродуктивный возраст, перименопаузальный возраст, лечение, диагностика, кольпоскопия, условно-патогенные микроорганизмы, инфекции, передаваемые половым путем, монотерапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сапрыкина Л.В., Ибрагимова Д.М., Нариманова М.Р. Цервицит: возможности альтернативной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):225–228. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-225-228.

Cervicitis: potentialities of alternative treatment

L.V. Saprykina, D.M. Ibragimova, M.R. Narimanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow,
Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy of the alternative treatment for cervicitis in women of reproductive age and premenopausal women.

Patients and Methods: this pilot comparative study included 60 women of reproductive age and premenopausal women (25–45 years) with cervicitis who were divided into two groups. Group 1 women (n=30) received multi-component herbal preparation (Tukofitol cream) once daily for 20 days. Group 1 women were subdivided into two subgroups. In women of subgroup 1A (n=14), opportunistic flora in relevant titers was identified, and these women were prescribed systemic antibacterial treatment. In women of subgroup 1B, no opportunistic flora in relevant titers was identified, and these women were prescribed with multi-component herbal preparation only. Group 2 women (controls, n=30) were also subdivided into two subgroups. In subgroup 2A (n=16), women received systemic antibacterial treatment and Povidone Iodine vaginal to manage opportunistic flora. In subgroup 2B (n=14), no opportunistic flora in relevant titers was identified, and a watch-and-wait approach was applied. Before treatment and 30 days, subjective symptoms typical for cervicitis were evaluated, laboratory tests and colposcopy were performed.

Results: two women from each group have withdrawn from the study. In group 1, more rapid improvement of cervicitis symptoms vs. group 2 ($p<0.05$) was reported. Moreover, no growth of opportunistic flora was more commonly seen in group 1 (100%) compared to group 2 (92.85%, $p>0.05$).

Conclusion: the improvement of subjective criteria and laboratory test results has demonstrated that treatment was effective in both groups. In the lack of opportunistic flora in relevant titers, multi-component herbal preparation as monotherapy can be prescribed to reduce symptoms of inflammation.

KEYWORDS: cervicitis, inflammation of the cervix, Tukofitol, reproductive age, premenopausal age, treatment, diagnostics, colposcopy, opportunistic microbes, sexually transmitted infections, monotherapy.

FOR CITATION: Saprykina L.V., Ibragimova D.M., Narimanova M.R. Cervicitis: potentialities of alternative treatment. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):225–228 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-225-228.

ВВЕДЕНИЕ

Цервицит (воспалительная болезнь шейки матки, ВБШМ) — воспалительное заболевание, в ходе которого в первую очередь поражаются эпителиальные клетки эндометриальных желез, но также может поражаться плоский эпителий эктоцервикса [1]. Причины, вызывающие цервицит, могут быть инфекционного и неинфекционного характера. Острый цервицит чаще бывает инфекционного генеза (например, вследствие хламидиоза, гонореи), хотя в большинстве случаев конкретную инфекцию определить невозможно [2–4]. Хронический цервицит обычно имеет неинфекционное происхождение [2].

Клинически цервицит характеризуется наличием слизисто-гнояных выделений из шейки матки и других признаков воспаления, таких как контактное кровотечение (после полового акта, во время гинекологического осмотра), возможно бессимптомное течение [5].

На выбор терапии при цервиците влияют несколько факторов. Проведение антибактериальной терапии до получения результатов исследования возможно у лиц с повышенным риском инфекций, передающихся половым путем (ИППП) [2]. Несмотря на проведение курсов антимикробной терапии, в том числе повторных, цервицит может персистировать. У женщин с более низким риском ИППП можно отложить лечение до получения результатов диагностических тестов [2]. Если лечение отложено и лабораторными методами не выявлены возбудители заболевания, то возможно наблюдение с констатацией разрешения цервицита [2]. Однако ВБШМ даже при отсутствии возбудителей может повысить риск неблагоприятного исхода беременности и вызвать воспалительные заболевания верхних отделов половых путей [2, 6]. Поэтому в таких случаях встает вопрос о необходимости проведения терапии с целью уменьшения симптомов ВБШМ и устранения воспалительных изменений шейки матки.

Цель исследования: оценить эффективность альтернативной терапии при цервиците у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено пилотное сравнительное исследование, в которое было последовательно включено 64 пациентки, обратившиеся с жалобами на слизисто-гнояные выделения из половых путей.

Всем пациенткам выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование. Проводился сбор жалоб, оценивались данные анамнеза. Диагноз ВБШМ устанавливали на основании данных осмотра с помощью зеркал (гиперемия шейки матки, гнояные, слизисто-гнояные выделения в области наружного зева, травматизация эпителия шейки матки, кровоточивость при осмотре и заборе биоматериала и т. д.), результатов микроскопии мазка (количество лейкоцитов более 30 в поле зрения в соответствии с референсными значениями, принятыми в лаборатории). Кроме того, бактериологическим методом и методом полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) определяли наличие условно-патогенной микрофлоры (УПМ) и степень обсемененности, наличие ИППП в цервикальном канале и во влагалище. Исследовали материал методом жидкостной онкоцитологии. Всем пациенткам была выполнена расширенная кольпоскопия.

Еще до получения результатов бактериологического исследования и ПЦР-РВ 32 пациенткам было рекомендовано дозированно использовать крем Тукофитол для уменьше-

ния выделений из половых путей и неприятных ощущений в области половых органов. Крем разработан на основе растительных компонентов, в его состав входят только натуральные (природные) вещества. Являясь многокомпонентным препаратом, он оказывает комплексное действие: устраняет инфекционные причины цервицита, питает и восстанавливает эпителий влагалища и шейки матки.

Крем применяли в соответствии с инструкцией интравагинально по одной дозе в день. У всех остальных пациенток лечение было отложено до получения результатов исследования. После получения результатов из исследования были исключены беременные, пациентки с фоновыми и предраковыми заболеваниями женских половых органов, с ИППП, применяющие антибактериальные препараты на момент включения в исследование и/или применявшие эти препараты в течение месяца до исследования, а также с лекарственной непереносимостью. В итоге в исследование было включено 60 пациенток: группа I (n=30) — пациентки, которые уже начали использовать крем и продолжали в течение 20 дней, группа II (n=30) — пациентки, которым лечение не назначали до получения результатов обследования.

Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту ($33,53 \pm 1,2$ и $30,23 \pm 1,04$ года в группах I и II соответственно), сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.

В зависимости от результатов ПЦР-РВ и культурального исследования пациентки обеих групп в дальнейшем были разделены на две подгруппы (А и В). Подгруппы IA и IIA составили пациентки, у которых была выявлена УПМ в диагностически значимых титрах (46,67% (n=14) и 53,3% (n=16) в группах I и II соответственно). Этим пациенткам после получения результатов ПЦР-РВ и/или культурального исследования была назначена системная антибактериальная терапия. Таким образом, пациентки подгруппы IA получали антибактериальную терапию и применяли крем. Пациентки подгруппы IIA, помимо антибактериальной терапии, использовали суппозитории вагинальные, содержащие повидон-йод (200 мг) 1–2 р/сут в течение 7 дней. Повидон-йод обладает антисептическим, дезинфицирующим, противогрибковым и антипротозойным действием. Подгруппы IВ и IIВ составили пациентки, у которых УПМ в диагностически значимых титрах выявлено не было (53,3% (n=16) и 46,67% (n=14) в группах I и II соответственно). Пациентки подгруппы IВ продолжали получать многокомпонентное растительное средство в монорежиме, пациентки из подгруппы IIВ никакого лечения не получали.

Длительность наблюдения составила 30 дней от момента получения анализов или окончания антибактериальной терапии. Первичными исходами были: частота уменьшения/устранения симптомов цервицита, нормализации результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифметической и ее стандартной ошибки. Для оценки межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна — Уитни для двух независимых выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам на этапе включения в исследование выполняли расширенную кольпоскопию, при которой у женщин обеих групп на шейке матки визуализировались расплывча-

тые, нечеткие красноватые пятна, образованные в результате расширения капилляров. После обработки уксусной кислотой пятна уменьшались в размере и становились беловатыми. При пробе Шиллера поверхность слизистой оболочки окрашивалась неравномерно, пестро, с характерной крапчатостью йодопозитивных и йодонегативных участков (симптом «манной крупы»). Более чем у двух третей пациенток в обеих группах при кольпоскопии были выявлены эктопия шейки матки или эктропион (табл. 1).

В дальнейшем из исследования выбыли 4 пациентки (по 2 пациентки из подгрупп IB и IIB).

На фоне использования многокомпонентного растительного средства пациентки группы I отмечали уменьшение выделений из половых путей к 5–7-му дню от начала применения в 100% случаев. Следует отметить, что уменьшение неприятных ощущений отмечалось в среднем уже на 3–5-й день. Достоверных различий во времени уменьшения симптомов цервицита в подгруппах A и B не было. Побочные эффекты препарата не зарегистрированы. У 14,29% (n=4) пациенток из группы II при контрольном визите сохранялись жалобы на выделения из половых путей (p<0,05 по сравнению с показателем в группе I). При анализе по подгруппам достоверных различий выявлено не было (табл. 2).

Через 30 дней был выявлен рост УПМ у ряда пациенток группы II.

Более быстрое купирование симптомов цервицита, отсутствие роста УПМ у пациенток группы I мы связываем с антибактериальным и антисептическим эффектом составляющих крема, а именно: экстракта туи восточной, борова матки и масла облепихи. Аромадендрин — флаванолол, содержащийся в экстракте туи, обладает противовоспалительным и антибактериальным действием. Экстракт борова матки обладает антибактериальным действием в отношении грамположительной микрофлоры (прежде всего стафилококков), а также мощным противовоспалительным действием. Масло облепихи содержит В-каротин, ликопин, бетаин, флавоноиды (рутин и кверцетин), а также витамины В₁ и В₂. Содержащийся в составе масла облепихи β-каротин является природным иммуностимулятором, который повышает количество Т-хелперов и макрофагов независимо от вида антигенов. Масло облепихи обеспечивает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, ускоряет эпителизацию и стимулирует регенерацию слизистых оболочек. Данные свойства обеспечивают не только терапевтический, но и противорецидивный эффект препарата.

Таблица 1. Результаты кольпоскопии

Table 1. Colposcopy results

Результат кольпоскопии Colposcopy results	Группа I Group 1 (%, n)	Группа II Group 2 (%, n)
Цервицит с наличием эктопии Cervicitis with cervical ectopy	56,7 (17)	66,7 (20)
Цервицит с наличием эктропиона Cervicitis with cervical ectropion	10 (3)	2 (6)

Кроме того, пациентки группы I начинали использовать препарат уже в день обращения, общая длительность использования составляла 20 дней. То есть в группе I по сравнению с группой II было более раннее начало терапии и большая продолжительность лечения.

При контрольной кольпоскопии отмечено сокращение границ эктопированного участка у 100% пациенток группы I, а также более равномерное окрашивание раствором Люголя. Данные изменения можно объяснить выраженным противовоспалительным действием составляющих крема, иммуномодулирующим и регенерирующим эффектами масла какао, облепихи и экстракта маклюры. Экстракт маклюры содержит флавоноиды, что усиливает местный антиоксидантный и регенерирующий эффекты. Более интенсивное питание и репарация эпителия влагалища и шейки матки оказывают иммуностимулирующее действие, благодаря чему УПМ у пациенток с цервицитом не достигает диагностически значимых титров.

В группе II у 71,43% (n=20) кольпоскопическая картина была без изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение субъективных критериев и результатов лабораторных анализов свидетельствовало о том, что в обеих группах терапия была успешной.

У ряда пациенток с ВБШМ возможно отсутствие ИППП и диагностически значимых титров УПМ. В данном случае оправдана выжидательная тактика. У такой категории пациенток возможно использование крема Тукофитол в качестве монотерапии, что способствует уменьшению симптомов воспаления и выделений из половых путей — это отмечается при объективном и лабораторном обследовании пациенток.

Таблица 2. Результаты контрольного обследования

Table 2. Final examination

Показатель Parameter	Группа I / Group 1		Группа II / Group 2	
	IA (n=14)	IB (n=14)	IIA (n=16)	IIB (n=12)
Уменьшение неприятных ощущений (дней от начала лечения) Improvement of genital discomfort (days after starting treatment)	4,29±0,27*	3,64±0,17**	5,12±0,15	6,16±0,21
Уменьшение выделений из половых путей (дней от начала лечения) Reduction of vaginal discharge (days after starting treatment)	5,64±0,2*	5,13±0,25**	6,4±0,18	6,9±0,0,19
Жалобы на выделения из половых путей, % (n) Vaginal discharge, % (n)	-	-	12,5 (2)	16,67 (2)
Рост условно-патогенной микрофлоры, % (n) Growth of opportunistic flora, % (n)	-	-	12,5 (2)	-

Примечание. *p<0,05 по сравнению с подгруппой IIA. **p<0,05 по сравнению с подгруппой IIB.

Note. *p<0.05 vs. subgroup IIA. **p<0.05 vs. subgroup IIB.

Интравагинальное применение данного крема при отсутствии ИППП и диагностически значимых титров УПМ хорошо переносится больными, не вызывает побочных эффектов, действенно и безопасно. Использование препарата при комплексной терапии цервицита повышает эффективность антибактериальной терапии и снижает вероятность рецидивов.

Благодарность

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

Acknowledgement

The technical edition is supported by LLC "Adonis".

Литература/References

1. Odigie B.E., Odega K.I. Cervicitis amongst teenage sex workers in Benin metropolis, Nigeria: the viewpoint of the cytologist. *Afri J Cell Path.* 2013;1:34–39.
2. Workowski K.A., Bolan G.A., Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64:1.
3. Taylor S.N. Cervicitis of unknown etiology. *Curr Infect Dis Rep.* 2014;16:409. DOI: 10.1007/s11908-014-0409-x.
4. Мандрыкина Ж.А., Сапрыкина Л.В., Нариманова М.Р. Опыт применения активированной глицирризиновой кислоты в монотерапии воспалительных заболеваний шейки матки. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):249–252. [Mandrykina Zh.A., Saprykina L.V., Narimanova M.R. Our experience with activated glycyrrhizinic acid (AGA) as monotherapy for the inflammatory disease of cervix uteri. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):249–253. (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-249-253.
5. Lacroix G., Gouyer V., Gottrand F., Desseyn J-L. The Cervicovaginal Mucus Barrier. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8266. DOI: 10.3390/ijms21218266.
6. Ortiz-de la Tabla V., Gutiérrez F. Cervicitis: Etiology, diagnosis and treatment *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2019;37(10):661–667. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.12.004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сапрыкина Людмила Витальевна — 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 0000-0002-2931-0956.

Ибрагимова Джамиля Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

Нариманова Метанат Рафиговна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

Контактная информация: Сапрыкина Людмила Витальевна, e-mail: lioudsap@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.07.2021.

Поступила после рецензирования 05.08.2021.

Принята в печать 30.08.2021

ABOUT THE AUTHORS:

Lyudmila V. Saprykina — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

Dzhamilya M. Ibragimova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

Metanat R. Narimanova — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

Contact information: Lyudmila V. Saprykina, e-mail: lioudsap@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 13.07.2021.

Revised 05.08.2021.

Accepted 30.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-229-237

Рутинные лабораторные показатели в стадировании рака шейки матки. Новые возможности

Н.И. Стуклов^{1,2}, Т.В. Сушинская², С.В. Епифанова³, Е.В. Щепкина⁴, А.И. Кузнецов⁵¹Медицинский институт РУДН, Москва, Россия²МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия³ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой УДП РФ», Москва, Россия⁴ООО «Техдепартамент», Москва, Россия⁵МАИ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: поиск и оценка новых возможностей рутинных методов лабораторной диагностики для повышения точности до-операционного стадирования (степени распространенности) у больных с внутриэпителиальным поражением плоского эпителия тяжелой степени (HSIL) и раком шейки матки (РШМ).

Материал и методы: в исследование вошло 410 пациенток в возрасте от 18 до 82 лет (медиана 42 [34; 51] года) с верифицированным диагнозом HSIL и РШМ. Пациенток подбирали по архивным записям и при очном обследовании прослеживали результаты диагностики с момента установки клинического диагноза и после получения результатов хирургического стадирования. У пациенток, которым не проводилось хирургическое стадирование, учитывали результаты гистологического заключения и стадию заболевания, установленную после протокольного обследования с использованием методов инструментальной и лабораторной диагностики. Пациентки были поделены на группы в зависимости от стадии заболевания и метода лечения. До начала лечения оценивали ряд показателей общего анализа крови, коагулограммы, биохимические маркеры обмена железа. Минимальное обязательное инструментальное обследование при HSIL включало УЗИ органов малого таза и регионарных лимфатических узлов. При РШМ I–IV стадии обязательным было проведение УЗИ малого таза и брюшной полости, МРТ малого таза и КТ брюшной полости с контрастированием, в ряде случаев проведена ПЭТ КТ.

Результаты исследования: определено несколько рутинных показателей периферической крови (гемоглобин, эритроциты, СОЭ, фибриноген, РФМК, D-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ), изменение уровня которых в пределах или выше/ниже референсных значений отражает системное влияние злокачественной опухоли на организм и является значимым маркером наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы, не диагностированных при клиническом обследовании у больных РШМ.

Заключение: комплексная оценка этих показателей у первичных больных РШМ позволит заподозрить наличие метастатического процесса, потребует более тщательного и обоснованного обследования в целях повышения точности догоспитальной диагностики и определения правильной тактики лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HSIL, рак шейки матки, диагностика, метастазы, гематологические маркеры, показатели гемостаза, показатели периферической крови, стадия заболевания.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Стуклов Н.И., Сушинская Т.В., Епифанова С.В. и др. Рутинные лабораторные показатели в стадировании рака шейки матки. Новые возможности. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):229–237. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-229-237.

Routine laboratory tests for staging of cervical cancer. Novel potentialities

N.I. Stuklov^{1,2}, T.V. Sushinskaya², S.V. Epifanova³, E.V. Shchepkina⁴, A.I. Kuznetsov⁵¹Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation²P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russian Federation³Central Clinical Hospital and Polyclinic of the Department for Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation⁴LLC "Techdepartament", Khimki, Russian Federation⁵Moscow Aviation Institute (National Research University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to identify and assess novel potentialities of routine lab tests to improve the accuracy of preoperative staging (spread) of high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and cervical cancer (CC).

Patients and Methods: 410 women aged 18–82 (median age 42 [34; 51] years) with verified HSIL or CC were enrolled. Women were selected through medical records. Test results were monitored during in-person examinations since the formulation of clinical diagnosis and after surgical staging. If no surgical staging was performed, histopathology and disease stage as established by protocol examinations using instrumental and lab tests were considered. Women were subdivided into groups based on disease stage and method of treatment. Several parameters (complete blood count, hemostasis, biochemical markers of iron metabolism) were measured. In HSIL, minimal mandatory instrumental tests included pelvic and regional lymph node ultrasound. In CC stage 1–4, pelvic and abdominal ultrasound, pelvic MRI, abdominal CT with contrast, and (sometimes) PET CT.

Results: several routine parameters of peripheral blood (hemoglobin, RBCs, ESR, fibrinogen, soluble fibrin monomer complexes/SFMC, D-dimer, ADP-induced platelet activation) were identified. Changes in the levels of these parameters within/above/below reference ranges illustrate the systemic effect of malignancy on the body and are a significant marker of regional metastasis of CC undiagnosed during a clinical examination.

Conclusion: complex assessment of these parameters in CC allows for suspecting metastasis and requires more careful and reasonable examinations to improve the accuracy of prehospital diagnosis and determine management strategy.

KEYWORDS: HSIL, cervical cancer, diagnosis, metastases, hematological markers, hemostasis, peripheral blood parameters, disease stage.

FOR CITATION: Stuklov N.I., Sushinskaya T.V., Epifanova S.V. et al. Routine laboratory tests for staging of cervical cancer. Novel potentialities. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):229–237 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-229-237.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире регистрируют более полумиллиона новых больных раком шейки матки (РШМ), и более половины заболевших умирают в течение года. В 2018 г. в России было зарегистрировано 17 505 новых случаев заболевания РШМ, что составило около 0,04% от всего женского населения РФ в возрасте от 14 лет и старше. Средний возраст заболевших РШМ в России — 52,2 года. Среднегодовой темп прироста заболеваемости на 100 тыс. женского населения за последние 20 лет составил 24,9%.

Основной прирост заболеваемости (около 72%) пришелся на возрастную категорию 14–49 лет — 8516 человек в 2018 г., что на 71% больше, чем в 2008 г. (4959 человек) [1]. В возрастной группе 25–29 лет прирост заболеваемости РШМ составил 78,8%, в группе от 30 до 34 лет — 149% (максимальный прирост по сравнению с другими возрастными группами). В 2018 г. у 65,6% заболевших РШМ выявлен на ранних (I–II) стадиях, у 22,8% — на III и у 9,8% — на IV стадии [1].

В структуре смертности от онкологических заболеваний в России в 2018 г. РШМ составил 4,7%, среднегодовой темп прироста смертности на 100 тыс. женского населения — 2,8%. Летальность от РШМ на первом году с момента установления диагноза составила 14,6%. Средний возраст умерших от РШМ в 2018 г. — 57,8 года. Смертность от РШМ в возрастной группе от 30 до 34 лет была максимальной (23,6%) по сравнению с другими возрастными группами, а 7,1% умерших пришлось на возрастную группу до 29 лет [1].

Растет и заболеваемость внутриэпителиальным поражением плоского эпителия тяжелой степени (high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL), число таких больных в 2008 г. (без учета больных РШМ) составило 2593 человека, в 2018 г. — 4490 (19,4% и 25,6% от числа заболевших РШМ соответственно). Вероятно, истинная распространенность HSIL намного больше, так как в статистических отчетах в РФ регистрируется только CIS, которая в основном диагностируется как находка в препаратах конизации, проведенной по поводу CIN II–III [2].

При РШМ стадия устанавливается до начала лечения и не изменяется после начала специальной терапии. К сожалению, несмотря на использование многочисленных методов лабораторного и инструментального обследования, точность диагностики РШМ с метастазами в регионарные лимфатические узлы (метастатический РШМ) на догоспитальном этапе далека от идеальной.

В одном ретроспективном исследовании, включающем 309 больных РШМ со стадией T1a1 с инвазией лимфоваскулярного пространства, T1a2, T1b, T2a и T2b с начальным параметральным распространением без признаков увеличения лимфатических узлов или отдаленных метастазов при дооперационной визуализации, метастатическое

поражение лимфатических узлов во время операции было обнаружено у 18 (6%) больных. Еще у 20 больных были обнаружены макрометастазы (8) и микрометастазы (12) по результатам послеоперационного стадирования. Таким образом, у 12% больных РШМ на догоспитальном этапе не была установлена точная стадия заболевания [3].

В другом исследовании 234 больных местнораспространенным РШМ были рандомизированы в две группы: группу А (n=120), в которой пациентки получали на первом этапе хирургическое лечение (на догоспитальном этапе метастазов в лимфатические узлы не выявлено), и группу В (n=114), в которой проводилось первичное химиолучевое лечение. В группе В была проведена КТ-биопсия подозрительных парааортальных лимфатических узлов. Метастазы в тазовые и парааортальные лимфатические узлы были выявлены после хирургического вмешательства у 51 (24%) пациентки группы А (p<0,001). Всего повышение стадии РШМ за счет выявленного метастатического поражения лимфатических узлов (до III–IV стадии) констатировано у 39 (33%) пациенток из 120 в группе А и у 9 (8%) из 114 в группе В (p<0,001) [4].

Таким образом, несмотря на проведение полного клинического обследования больных РШМ, частота ошибок в выявлении метастатического поражения регионарных лимфатических узлов на догоспитальном этапе, по данным разных авторов, колеблется от 9% до 33% [2–4].

Прогностическими факторами выживаемости больных РШМ являются гистологический подтип, диаметр опухоли и состояние лимфатических узлов [5–7]. Все эти факторы проверяются, но не всегда способствуют точному определению стадии РШМ.

Выбор метода лечения определяется распространенностью опухолевого процесса, соматическим статусом пациента и наличием лечебных ресурсов. И хирургия, и лучевая терапия применяются при лечении ранней стадии заболевания [7]. Однако при метастазах удаление первичной опухоли оказывает минимальный эффект на общее течение болезни и даже может отрицательно сказаться на росте отдаленных метастазов, поскольку при удалении первичного опухолевого очага снимается эффект подавления и торможения роста метастатических очагов [8].

В 2018 г. изменилась система стадирования РШМ по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics — Международная федерация акушерства и гинекологии), которая стала включать обязательную оценку состояния тазовых и парааортальных лимфатических узлов с отражением их статуса как IIIc1 (метастазы в тазовых лимфатических узлах (ранее IIIb)) и IIIc2 (метастазы в парааортальных лимфатических узлах (ранее IV)), поскольку наличие регионарных и отдаленных метастазов влечет за собой изменение лечебной тактики [7]. Пересмотренная система стадирования не требует обязательного использования определенной техники визуа-

лизации, биопсии лимфатического узла или хирургической оценки степени распространенности опухолевого процесса. В условиях ограниченных ресурсов врачи могут продолжать клиническую оценку стадии, как и раньше.

Для определения стадии РШМ возможно использовать любые методы визуализации и/или результаты патоморфологического исследования. Оценивать забрюшинные лимфатические узлы рекомендовано с помощью визуальных методов исследования и/или патологических результатов, и, если установлены метастазы в лимфатические узлы, случай обозначается как стадия IIIС (с обозначением метода, использованного для выделения стадии: г (инструментальные методы диагностики) и р (патоморфологическое исследование)).

Для рутинных исследований, которые должны быть использованы на основании клинических данных и как стандарт медицинской помощи, отдельных рекомендаций нет [7].

Клинические рекомендации Минздрава России по РШМ (2020 г.) [9] основаны на пересмотренной классификации FIGO (2019 г.) [7] и TNM (2016 г.) [10]. Определено, что стадия РШМ устанавливается до начала специальной терапии, поскольку это необходимо для выбора метода и составления плана лечения. Стадия РШМ не изменяется после начала специального лечения. В случаях, когда есть затруднения в точном определении стадии, следует устанавливать более раннюю. Морфологические находки у пациенток, подвергнутых хирургическому лечению, должны быть отмечены отдельно, но не изменяют установленную стадию [9].

Таким образом, принимая во внимание вышесказанное, получается, что количество первично выявленных больных РШМ I–II стадии после проведения хирургического стадирования на порядок ниже за счет повышения количества больных метастатическим РШМ (III–IV стадии), установленным после хирургического лечения.

Проведение хирургического лечения на первом этапе показано больным с РШМ стадии не более IIA1. При планировании лечения больных IB1–IIA1 стадий РШМ следует избегать комбинации хирургического лечения и лучевой терапии, поскольку применение комбинации этих методов достоверно увеличивает частоту осложнений. К тому же значительно повышается стоимость самого лечения [7, 9].

В последние годы пересмотрен стандарт хирургического лечения больных РШМ с нереализованным репродуктивным потенциалом, которым возможно проведение органосохраняющего лечения — радикальной трахелэктомии с радикальной лимфодиссекцией, а также активно обсуждается вопрос о замене лимфодиссекции биопсией сторожевого лимфатического узла. У этих больных чрезмерная радикальность лечения может привести к таким нежелательным осложнениям, как увеличение длительности операции, интраоперационное кровотечение, выраженный болевой синдром в послеоперационном периоде, лимфоцеле (20%), лимфедема (10–15%) и, реже, повреждение нервов или сосудов, без прямой выгоды для безрецидивной и общей выживаемости [4, 11–13]. Следовательно, при отборе пациенток на органосохраняющее лечение выявление метастатического поражения лимфоузлов таза на догоспитальном этапе является одним из основных критериев исключения.

Всем пациенткам с РШМ в целях оценки их общего состояния, определения тактики и алгоритма лечения, оценки прогноза заболевания рекомендуется выполнять: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с показате-

лями функции печени, исследование свертывающей системы крови (уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5). При этом такие обязательные методы исследования, как аспирационная биопсия эндометрия, биопсия шейки матки, цервикогистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала, кольпоскопия, УЗИ малого таза, также относятся к уровню убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Такие методы обследования, как МРТ/КТ малого таза, сочетанная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ КТ) отнесены к уровню убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1).

К уровню убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3) относится гистологическое исследование биопсийного материала. Гистологическое исследование хирургически удаленного опухолевого препарата имеет уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5) [7].

К сожалению, даже у онкологов, работающих с больными на одинаковых этапах оказания онкологической помощи, имеются различные диагностические возможности, что в конечном итоге может определять дальнейшую судьбу пациента.

Связь между опухолью и организмом осуществляется через циркуляцию крови и лимфы. Кровь определенным образом реагирует на появление и развитие злокачественной опухоли, а изменения ее показателей должны помочь клиницистам заподозрить наличие злокачественного процесса и его распространенность, как помогает оценить состояние организма при иных заболеваниях.

К лабораторным критериям прогрессии опухоли, по данным многих исследований, относятся анемия, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гиперкоагуляция, воспаление и их маркеры.

Анемия — наиболее частая гематологическая аномалия у онкологических больных, которую, к сожалению, во многих случаях не распознают и не лечат. Хотя анемия может проявляться в широком спектре симптомов, затрагивающих почти все органы, считается, что она в значительной степени способствует развитию усталости — одного из наиболее распространенных симптомов у онкологических больных. Кроме того, появляется все больше свидетельств того, что анемия является независимым фактором, отрицательно влияющим на реакцию опухоли на лечение и выживаемость пациенток [14].

У больных РШМ анемия встречается часто, а ее происхождение имеет сложный генез, часто сочетается с кровотечением, недостатком железа, воспалительными реакциями и инфекцией. Частота первичной анемии (уровень гемоглобина <120 г/л) коррелирует с клинической стадией и варьирует от публикации к публикации, составляя от 25% для I стадии до 33% для II стадии, и может приближаться к 40% при III стадии. Анемия коррелирует с выживаемостью больных РШМ и, по-видимому, является одним из самых сильных прогностических факторов выживаемости после клинической стадии и размера опухоли [15].

Ускорение СОЭ — фактор, связанный с увеличением степени распространенности опухолевого процесса и доказанно ухудшающий прогноз заболевания [16].

В исследованиях ряда авторов доказано, что у онкологических больных обычно наблюдаются аномалии в лабораторных тестах коагуляции, указывающие на длительно

существующее субклиническое состояние гиперкоагуляции. Результаты лабораторных исследований демонстрируют, что процесс образования и разрушения фибрина параллелен развитию злокачественного новообразования, поскольку фибрин и другие продукты свертывания крови важны как для тромбообразования, так и для прогрессии опухоли [17].

Укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и увеличение концентрации фибриногена, усиление функциональной активности тромбоцитов в виде повышения степени агрегации, увеличение маркеров внутрисосудистого свертывания крови растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), повышение концентрации D-димера — характерные и регулярно встречающиеся аномалии гемостаза у больных злокачественными заболеваниями [18, 19].

Кроме того, опухолевые клетки продуцируют и выделяют прокоагулянтные и фибринолитические белки, а также воспалительные цитокины. Большинство из этих механизмов, помимо активации ими системы гемостаза, также способствуют росту опухоли [17].

Учитывая вышесказанное и принимая во внимание разную стоимость методов обследования с одинаковым уровнем убедительности рекомендаций и достоверности доказательств, считаем правильным проанализировать возможности рутинных методов лабораторной диагностики, доступных всем без исключения врачам первичного звена, занимающимся обследованием больных РШМ на догоспитальном этапе, для оценки степени распространенности опухолевого процесса и определения правильной тактики дальнейшего лечения.

Цель исследования: поиск и оценка новых возможностей рутинных методов лабораторной диагностики (общий анализ крови, исследование крови на гемостаз, определение уровня D-димера, биохимических маркеров обмена железа и воспаления) для повышения точности дооперационного стадирования (степени распространенности) у больных с HSIL и РШМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое сравнительное исследование, в которое вошло 410 пациенток в возрасте от 18 до 82 лет (медиана 42 [34; 51] года) с верифицированным диагнозом HSIL и РШМ, обратившихся для лечения в поликлинику МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Пациенток подбирали по архивным записям и при очном обследовании прослеживали результаты диагностики с момента установки клинического диагноза и после получения результатов хирургического стадирования.

У пациенток, которым не проводилось хирургическое стадирование, учитывали результаты гистологического заключения и стадию заболевания, установленную после проведения протокольного обследования с использованием методов инструментальной и лабораторной диагностики.

Пациентки были поделены на группы в зависимости от стадии заболевания и метода лечения. До начала лечения объем обследования всех пациенток включал: клинический анализ крови (гемоглобин (Hb), эритроциты (RBC), средний объем эритроцита (MCV) и среднее содержание гемоглобина в эритроците, СОЭ и количество тромбоцитов), коагулограмму (фибриноген, АЧТВ, тромбиновое время

(ТВ), протромбиновое время (ПТВ), агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), активность антитромбина III, плазминоген, РФМК, D-димер), определение биохимических маркеров обмена железа (сывороточное железо (СЖ), ферритин, трансферрин) и воспаления (С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)).

Минимальное обязательное инструментальное обследование при HSIL включало УЗИ органов малого таза и регионарных лимфатических узлов. При РШМ I–IV стадии обязательным было проведение УЗИ малого таза и брюшной полости, МРТ малого таза и КТ брюшной полости с контрастированием, ряду больных проведена ПЭТ КТ.

Статистический анализ результатов проводили средствами языка Питон (Python 3.8). Для расчетов были использованы встроенные функции из модулей Statsmodels и Scipy. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро — Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты проводили методами непараметрической статистики. В качестве меры центральной тенденции выборки использовали медиану, первый и третий квартили (Me [Q1; Q3]). При сравнении нескольких выборок количественных данных использовали критерий Краскала — Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами дополнительно проводили парное сравнение совокупностей при помощи критерия Манна — Уитни. С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (Rs). На заключительном этапе была проведена множественная линейная регрессия для получения модели предсказания стадии РШМ. Различия в исследовании считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Минимальный объем выборки при уровне значимости 5% для сохранения статистической мощности 80% составляет 385 участников. Выборка в 410 пациенток является достаточной для того, чтобы выявить статистически значимые различия в оценке отдельных показателей крови на разных стадиях РШМ [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены основные показатели клинического анализа крови у больных HSIL и РШМ.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, СОЭ статистически значимо повышается с увеличением местного распространения РШМ ($R_s = 0,322$, $p < 0,001$). Особенно следует обратить внимание на повышение СОЭ у больных РШМ с клинической стадией IIB (T2bN0M0), IIIC1 (T1a2-2aN1M0), IIIC2–IV (T1a2-2aN1M1) и III–IV (T1a2-2a-bN1M0-1).

Уровень Hb также характеризуется статистически значимой ($R_s = -0,164$, $p < 0,001$) отрицательной линейной зависимостью от стадии заболевания: по мере снижения содержания Hb происходит увеличение местного распространения РШМ и появляются отдаленные метастазы, но нет зависимости от наличия метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Медианы уровня Hb оставались в пределах референсных значений при всех стадиях РШМ. Однако количество больных РШМ с анемией и тяжесть анемии увеличивались

Таблица 1. Основные показатели клинического анализа крови у больных HSIL и РШМ

Table 1. Significant parameters of complete blood count in women with HSIL and CC

Показатель (норма) Parameter (normal ranges)	HSIL-T1a1NOMO (XC / SS) (n=77)	T1a2-2aNOMO (XC / SS) (n=142)	T2bNOMO (KC / CS) (n=32)	IIIc1 (T1a2-2aN1MO) (MB, XC / MS, SS) (n=95)	IIIc2-IV (T1a2-2aN1M1) (XC / SS) (n=16)	III-IV (T1a2-2aN1MO-1) (KC / CS) (n=48)	p (критерий Краскела — Уоллиса) Rs [95% ДИ] (p) p (Kruskal-Wallis test) Rs [95% CI] (p)	p (попарный критерий Манна — Уитни) p (Mann-Whitney U-test)
	1	2	3	4	5	6		
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h (2-15)	5,0 [2,0; 8,5]	10,0 [6,0; 21,0]	16,0 [11,0; 25,7]	14,0 [9,0; 24,3]	20,0 [15,8; 35,8]	18,0 [12; 30]	<0,001 0,322 [0,247; 0,402] (<0,001)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{1-5}<0,001$ $p_{1-6}<0,001$ $p_{2-4}=0,0071$ $p_{2-5}=0,0091$ $p_{2-6}=0,0088$ $p_{3-4}=0,0088$ $p_{3-5}=0,0114$ $p_{3-6}=0,0088$
RBC, $10^{12}/л$ (4,0-9,0)	4,5 [4,3; 4,8]	4,5 [4,2; 4,7]	4,3 [3,7; 4,6]	4,3 [4,0; 4,5]	4,2 [4,1; 4,5]	4,3 [3,9; 4,5]	<0,001 -0,213 [-0,295; -0,127] (<0,001)	$p_{1-2}=0,0264$ $p_{1-3}=0,0332$ $p_{1-4}=0,0002$ $p_{1-5}<0,001$ $p_{1-6}=0,0228$ $p_{2-4}=0,0065$ $p_{2-5}=0,0012$ $p_{3-4}=0,0055$ $p_{3-5}=0,0009$
Hb, г/л (120-140)	137,0 [128,5; 141,3]	130,0 [120,0; 138,0]	127,0 [114,0; 134,0]	131,0 [119,9; 136,0]	122,0 [113,5; 134,5]	119,0 [111,0; 132,0]	0,0017 -0,164 [-0,250; -0,077] (<0,001)	$p_{1-2}=0,0028$ $p_{1-3}=0,0017$ $p_{1-4}=0,0001$ $p_{1-5}=0,0004$ $p_{1-6}=0,0094$ $p_{2-4}=0,0369$ $p_{3-4}=0,0475$
MCV, fl (80,0-100,0)	88,6 [85,2; 92,2]	87,7 [82,2; 91,2]	88,8 [84,7; 90,4]	90,0 [86,7; 91,6]	87,5 [86,0; 91,4]	85,6 [82,4; 89,7]	0,0625 0,036 [0,068; 0,144] (0,489)	Статистически незначимо Insignificant
MCH, pg (26,00-34,00)	30,3 [28,4; 31,4]	29,9 [28,2; 31,6]	29,6 [27,9; 30,6]	30,9 [29,3; 31,8]	29,8 [28,1; 31,6]	29,0 [27,4; 30,8]	0,0989 0,056 [-0,041; 0,150] (0,272)	Статистически незначимо Insignificant
Тромбоциты, $10^9/л$ PLT, $10^9/л$ (150-400)	237,5 [205,0; 282,5]	254,0 [204,2; 297,8]	255,0 [208,0; 317,0]	249,0 [213,8; 308,5]	278,0 [255,5; 309,0]	296,5 [249,8; 331,5]	0,4948 0,075 [-0,012; 0,158] (0,107)	Статистически незначимо Insignificant

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: XC — хирургическое стадирование, MB — метастатический вариант, KC — клиническое стадирование.

Note. Here and in table 2, 3: SS — surgical staging, MS — metastatic subtype, CS — clinical staging.

пропорционально степени распространения опухолевого процесса и наличию метастазов в регионарных лимфатических узлах. Так, из 77 обследованных с HSIL-T1a1NOMO анемия 1-й степени тяжести (Hb 109–119 г/л) выявлена у 11 (14,2%) пациенток. У 46 (26,4%) из 174 пациенток с местнораспространенным РШМ (стадии IA2–IIB) имела место анемия 1–2-й степени тяжести (Hb 85–119 г/л). Из 159 больных метастатическим РШМ (IIIc1–IV) анемия 1–3-й степени тяжести (Hb 60–119 г/л) наблюдалась у 57 (35,8%) больных ($p<0,001$).

Показатель RBC находился в пределах референсных значений у больных РШМ всех стадий. При этом отмечена статистически значимая обратная связь между стадией РШМ и RBC ($R_s=-0,213$, $p<0,001$), что говорит о снижении показателя RBC при повышении стадии РШМ.

Анализ значений биохимических маркеров обмена железа и воспаления у больных HSIL и РШМ (табл. 2) показал, что в целом биохимические маркеры обмена железа и воспаления оказались неинформативными для оценки степени распространенности опухолевого процесса (критерий Краске-

Таблица 2. Биохимические маркеры у больных HSIL и РШМ**Table 2.** Biochemical markers in women with HSIL and CC

Показатель (норма) Parameter (normal ranges)	HSIL- T1a1N0M0 (XC / SS) (n=77)	T1a2- 2aN0M0 (XC / SS) (n=142)	T2bN0M0 (KC / CS) (n=32)	III C1 (T1a2- 2aN1M0) (MB, XC / MS, SS) (n=95)	III C2-IV (T1a2- 2aN1M1) (XC / SS) (n=16)	III-IV (T1a2- 2aN1M0-1) (KC / CS) (n=48)	p (критерий Краскела – Уоллиса) Rs [95% ДИ] (p) p (Kruskal-Wallis test) Rs [95% CI] (p)
СРБ, мл/л CRP, ml/l (0-5,0)	0,6 [0,2; 1,7]	1,7 [0,4; 6,7]	12,0	8,2 [4,6; 11,7]	-	4,85 [0,7; 7,9]	- 0,289 [0,038; 0,515] (0,027)
СЖ, мкмоль/л Serum iron, μmol/l (9,0-30,4)	14,7 [9,9; 18,7]	11,3 [7,6; 21,7]	15,8 [13,2; 20,9]	14,4 [5,3; 17,9]	17,2 [15,7; 18,7]	14,1 [5,7; 19,1]	- 0,010 [-0,217; 0,216] (0,931)
Трансферрин, г/л Transferrin, g/l (2,5-3,8)	2,8 [2,5; 3,0]	2,6 [2,5; 3,1]	2,6	2,9 [2,5; 3,3]	2,9 [2,8; 3,0]	2,7 [2,4; 2,8]	0,9144 -0,094 [-0,366; 0,166] (0,457)
Ферритин Ferritin, μg/ ml мкг/мл (10-120)	33,1 [19,2; 66,8]	23,0 [13,1; 43,6]	57,0 [52,2; 61,9]	72,8 [67,8; 77,9]	70,8 [68,8; 72,7]	67,6 [15,1; 94,35]	0,1684 0,045 [-0,204; 0,297] (0,724)
ЛДГ, Ед/л LDH, U/l (0-480)	226,0 [158,8; 267,1]	246,3 [222,1; 273,8]	229,6 [180,3; 278,8]	-	325,5	205,5 [175,1; 277,8]	0,6202 0,152 [-0,198; 0,487] (0,348)

ла – Уоллиса показал отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$) при анализе всех биохимических маркеров).

Средние показатели уровня СЖ у больных HSIL и РШМ стадии А1 (T1a1N0M0) статистически значимо не различались при местнораспространенном и метастатическом вариантах РШМ. Несмотря на то, что медиана СЖ оставалась в пределах референсных значений во всех группах, у 17 (22,1%) больных HSIL и РШМ стадии IA1 (T1a1N0M0), 58 (33,3%) – стадии IA2-IIb (T1a2-T2bN0M0), 29 (27,6%) – стадии III C1 (T1a2-T2aN1M0) и 24 (50,0%) – стадии III C2-IV (T1a2-T2a-bN1M1) отмечено снижение уровня СЖ ниже референсных значений, что говорит о влиянии опухолевого процесса на обмен железа.

При исследовании уровня СРБ не удалось выявить статистическую значимость различий показателя между стадиями на основе критерия Краскела – Уоллиса из-за малого количества данных по обследованным в некоторых группах больных. Однако коэффициент корреляции Спирмена показал слабую положительную связь между повышением уровня СРБ и степенью распространения РШМ (0,289, $p = 0,027$). Полученные данные говорят о том, что выход опухолевого процесса в параметрий и наличие метастазов в лимфатических узлах таза сопровождаются выраженным воспалением, что и подтверждается значимым увеличением СРБ у пациенток со стадиями IIb (T2bN0M0) и III C1 (T1a2-2aN1M0).

В таблице 3 приведены медианы значений основных показателей гемостаза, которые могут быть использованы для диагностики метастазов в регионарные лимфатические узла таза у больных HSIL и РШМ.

Установлено, что у больных метастатическим РШМ статистически значимо ($R_s = 0,223$, $p < 0,001$) повышается уровень фибриногена (медиана 2,9 при III C1 и медиана 3,8 при III C2-IV стадиях РШМ) по сравнению с показате-

лями больных с начальными (до IIa) стадиями, где медианы равны 2,5 и 2,7 (HSIL-IA1 и IA2-IIa соответственно). При этом следует учитывать, что значения фибриногена остаются в рамках референсных. Таким образом, уровень фибриногена следует рассматривать скорее в комплексе с другими показателями крови, чем отдельно.

Также была получена прямая положительная статистически значимая зависимость ($R_s = 0,283$, $p < 0,001$) между повышением уровня РФМК и степенью распространности РШМ: с увеличением стадии РШМ растет уровень РФМК от 5,0–6,5 при начальных стадиях до 14,5 при III-IV стадии (см. табл. 3).

Статистически значимой ($p < 0,001$) оказалась обратная умеренная связь ($R_s = -0,468$) между снижением агрегации тромбоцитов с АДФ и повышением стадии РШМ, особенно при имеющихся регионарных метастазах: 95% при HSIL-IA1 (T1a1N0M0), 83% при IA2-IIa (T1a2-T2aN0M0), 68% при III C1 (T1a2-T2aN1M0), 61,5% при III C2-IV (T1a2-T2a-bN1M1). Особенно следует обратить внимание на снижение агрегации тромбоцитов с АДФ ниже референсных значений, выявленное при стадиях T2bN0M0, III C1 (T1a2-2aN1M0), III C1-IV (T1a2-2a-bN1M1).

Уровень D-димера также можно считать маркером метастатического процесса. Так, в ходе исследования была обнаружена прямая ($R_s = 0,275$) статистически значимая ($p = 0,016$) зависимость между его уровнем и стадиями HSIL-IA (T2aN0M0), при которых медиана уровня D-димера составляет 0,1 (интервал 0,1–0,2). Максимальные значения уровня D-димера (1,01) также выявлены при III C1 (T1a2-T2aN1M0) стадии РШМ (интервал 0,2–1,01) и при стадии III-IV (T1a2-2aN1M0-1) при клиническом стадировании у пациенток, не получивших хирургического лечения, – медиана составила 0,31 (интервал 0,27–0,58). При мест-

Таблица 3. Основные показатели гемостаза у больных HSIL и РШМ

Table 3. Parameters of hemostasis in women with HSIL and CC

Показатель (норма) Parameter (normal ranges)	HSIL- T1a1NOM0 (XC / SS) (n=77)	T1a2- 2aNOM0 (XC / SS) (n=142)	T2bNOM0 (KC / CS) (n=32)	IIIС1 (T1a2- 2aN1M0) (MB, XC / MS, SS) (n=95)	IIIС2-IV (T1a2- 2aN1M1) (XC / SS) (n=16)	III-IV (T1a2- 2aN1M0-1) (KC / CS) (n=48)	p (критерий Кра- скеда –Уоллиса) Rs [95% ДИ] (p) p (Kruskal-Wallis test) Rs [95% CI] (p)	p (попарный критерий Манна –Уитни) p (Mann- Whitney U-test)
	1	2	3	4	5	6		
Фибриноген, г/л (2,00–4,00) ibrinogen, g/l (2,00–4,00)	2,5 [2,2; 2,8]	2,7 [2,3; 3,2]	3,1 [2,6; 3,8]	2,9 [2,5; 3,5]	3,8 [3,0; 4,8]	3,5 [2,9; 4,4]	<0,001 0,223 [0,123; 0,321] (0,001)	$p_{1-2}=0,0012$ $p_{1-3}=0,0006$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{1-5}=0,0178$ $p_{1-6}=0,0178$ $p_{2-3}=0,0003$ $p_{2-4}=0,018$ $p_{2-5}=0,0179$ $p_{2-6}=0,0004$ $p_{3-4}=0,0391$ $p_{3-5}=0,0075$
РФМК, мг/мл (0,00–4,00) SFMC, mg/μl (0,00–4,00)	5,0 [3,5; 7,2]	6,5 [4,0; 10,0]	5,5 [4,0; 10,0]	11 [7,5; 14,0]	12 [7,5; 13,5]	14,5 [5,4; 19,0]	<0,001 0,283 [0,164; 0,384] (<0,001)	$p_{1-2}=0,0257$ $p_{1-3}=0,032$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{1-5}=0,0071$ $p_{1-6}<0,001$ $p_{2-3}=0,0167$ $p_{2-4}=0,0001$ $p_{2-5}=0,0176$ $p_{2-6}=0,0118$
Агрегация тром- боцитов с АДФ, % (80–120) ADP-induced platelet activation, % (80–120)	95,5 [78,8; 109,8]	83,0 [69,5; 92,6]	77,0 [69,5; 85,2]	68,0 [61,5; 78,0]	61,5 [59,8; 67,0]	84,5 [81,5; 96,3]	<0,001 -0,468 [-0,614; -0,291] (<0,001)	$p_{1-2}=0,0076$ $p_{1-3}=0,0183$ $p_{1-4}=0,0336$ $p_{1-5}<0,001$ $p_{1-6}=0,0057$ $p_{2-3}=0,3468$ $p_{2-4}=0,0093$ $p_{2-5}=0,0284$ $p_{2-6}=0,0041$ $p_{3-4}=0,0275$
D-димер (ФЭЕ), мг/л (0–0,55) D-dimer (FEU), mg/l (0–0,55)	0,1 [0,09; 0,25]	0,1 [0,1; 0,2]	0,4 [0,3; 0,5]	0,3 [0,2; 1,01]	-	0,31 [0,27; 0,58]	0,0089 0,275 [0,046; 0,481] (0,016)	$p_{1-2}=0,0101$ $p_{1-3}=0,0022$ $p_{1-4}=0,0141$ $p_{1-5}=0,0079$ $p_{1-6}=0,0141$ $p_{2-3}=0,0079$
АЧТВ, с (26,00–37,00) aPTT, sec (26,00–37,00)	30,3 [28,1; 32,9]	31,5 [28,7; 34,6]	30,2 [27,6; 33,0]	30,7 [29,0; 33,5]	28,1 [27,3; 34,5]	30,4 [28,9; 34,6]	0,3416 0,02 [-0,095; 0,095] (0,974)	Статистически незначимо Insignificant
ПТВ, с (10,1–13,7) PT, sec (10,1–13,7)	11,7 [11,1; 12,9]	11,8 [11,2; 12,5]	12,0 [11,35; 13,1]	11,6 [11,2; 12,3]	12,5 [11,3; 13,2]	11,9 [11,5; 12,5]	0,7012 -0,08 [-0,111; 0,099] (0,885)	Статистически незначимо Insignificant
ТВ, с (14,6–22,0) TT, sec (14,6–22,0)	18,5 [16,8; 19,1]	17,5 [16,2; 18,8]	17,9 [16,6; 19,0]	17,6 [16,3; 18,9]	18,0 [16,4; 19,2]	18,3 [17,0; 18,9]	0,4843 -0,63 [-0,167; 0,037] (0,235)	Статистически незначимо Insignificant
Активность антитромбина III, % (80–112) Antithrombin III activity, % (80–112)	103,3 [96,5; 111,9]	105,9 [94,9; 109,4]	116,0 [105,2; 124,1]	105,0 [99,8; 115,4]	100,3 [99,5; 107,7]	99,0 [94,2; 118,3]	0,7559 0,092 [-0,115; 0,298] (0,407)	Статистически незначимо Insignificant

нораспространенном РШМ (стадия IIB (T2bN0M0)) медиана уровня D-димера составила 0,4 (интервал 0,3–0,5). При этом следует учитывать, что значения D-димера остаются в рамках референсных. Таким образом, уровень D-димера так же, как и уровень фибриногена, следует рассматривать в комплексе с другими показателями крови.

Такие показатели гемостаза, как АЧТВ, ТВ, и ПТВ, активность антитромбина III и плазминоген, не показали статистически значимых различий при разных стадиях РШМ, а значит, их нельзя использовать для повышения точности диагностики.

На заключительном этапе была проведена множественная линейная регрессия (МЛР), по результатам которой получена формула для расчета точности предсказания стадии РШМ:

Стадия РШМ (округлить до целого) = $(4,003 + 2,301 \times \text{D-димер} + 0,327 \times \text{фибриноген} + 0,047 \times \text{РФМК} - 0,041 \times \text{агрегация тромбоцитов с АДФ})$.

По результатам расчета по формуле будут получены значения от 1 до 6. Эти значения соответствуют следующим клиническим стадиям заболевания: 1 — HSIL-T1a1N0M0, 2 — T1a2-2aN0M0, 3 — T2bN0M0, 4 — IIIС1 (T1a2-2aN1M0), 5 — IIIС1-IV (T1a2-2aN1M1), 6 — III-IV (T1a2-2aN1M0-1).

Из формулы следует, что максимальное влияние на предсказание стадии оказывает значение уровня D-димера ($\beta=2,301$, $p<0,001$). Далее следуют уровень фибриногена ($\beta=0,327$, $p<0,001$), РФМК ($\beta=0,047$, $p<0,001$) и агрегация тромбоцитов с АДФ ($\beta=-0,041$, $p<0,001$).

Выделенные в ходе проведения МЛР-анализа предикторы (D-димер, фибриноген, РФМК и агрегация тромбоцитов с АДФ) объясняют лишь 70,2% изменчивости переменной «стадия РШМ». Общая точность предсказания построенной модели составляет 74,3%. Наиболее точно полученная модель предсказывает стадии IA2-IIA (T1a2-2aN0M0) (84%), стадию IIB (T2bN0M0) (78%) и стадию IIIС1 (T1a2-2aN1M0) (76%).

Уровень показателей возможности построенной модели можно объяснить недостаточным объемом данных. В дальнейшем, при получении большего объема данных, возможна корректировка полученной модели точности предсказания стадии РШМ.

Ограничения настоящего исследования связаны с неполнотой имеющейся базы данных по анализам крови у пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определено несколько рутинных показателей периферической крови (Hb, RBC, СОЭ, фибриноген, РФМК, D-димер, агрегация тромбоцитов с АДФ), изменение уровня которых в пределах или выше/ниже референсных значений отражает системное влияние злокачественной опухоли на организм и которые являются значимыми маркерами наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы, не диагностированных при клиническом обследовании больных РШМ.

Исследование этих показателей возможно в любой лаборатории России, экономически оправдано и входит в стандартные протоколы обследования больных РШМ. Комплексная оценка этих показателей у первичных больных позволит заподозрить наличие метастатического процесса, потребовать более тщательного и обоснованного

обследования в целях повышения точности догоспитальной диагностики и выбора правильной тактики лечения. Указанные показатели периферической крови целесообразно учитывать при постановке окончательного диагноза, так как они доказали свою статистическую значимость как критерии степени распространенности РШМ.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
- Prato B., Ghelardi A., Gaducci A., Marchetti I. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;8:90–94. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00965.x.
- Dostalek L., Slama J., Fisherova D. et al. Impact of sentinel lymph node frozen section evaluation to avoid combined treatment in early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):744–748. DOI: 10.1136/ijgc-2019-001113.
- Tsunoda A.T., Marnitz S., Soares Nunes J. et al. Incidence of histologically proven pelvic and para-aortic lymph node metastases and rate of upstaging in patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial oncology. 2017;92(4):213–220. DOI: 10.1159/000453666.
- Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177–183. DOI: 10.1006/gyno.1999.5387.
- Landoni F., Colombo A., Milani R. et al. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(3):e34. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e34.
- FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(1):129–135. DOI: 10.1002/ijgo.12611.
- Bhowmick N.A., Moses H.L. Tumor-stroma interactions. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15:97–101. DOI: 10.1016/j.gde.2004.12.003.
- Клинические рекомендации «Рак шейки матки». 2020. (Электронный ресурс.) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348760/ (дата обращения: 20.06.2021).
- Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
- Cormier B., Diaz J.P., Shih K. et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):275–280. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.04.023.
- Louis-Sylvestre C., Evangelista E., Leonard F. et al. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):151–154. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.12.013.
- Salvo G.I., Ramirez P.T., Levenback C.F. et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):96–101. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.02.005.
- Abdel-Razeq H.N. Cancer-related anemia. *Saudi Med J*. 2004;25(1):15–20. PMID: 14758372.
- Marchal C., Rangeard L., Brunaud C. Impact of l'anémie sur les traitements des cancers du col utérin (Anemia impact on treatments of cervical carcinomas). *Cancer Radiother*. 2005;9(2):87–95. DOI: 10.1016/j.canrad.2005.01.004.
- Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА; 2013.
- Falanga A., Russo L., Milesi V., Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79–83. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.003.
- Сомонова О.В., Мажуга А.В., Елизарова А.Л. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. Газета Российского общества клинической онкологии. 2015;4:13–15.
- Сушинская Т.В., Стуклов Н.И., Доброхотова Ю.Э. Диагностическая значимость скрининговых исследований системы гемостаза для стадирования рака шейки матки. Тромбоз, гемостаз и реология. 2018;2(74):99–104. DOI: 10.25555/THR.2018.1.0843.
- Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. М.: РКНПК; 2012.

References

- Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii; 2019 (in Russ.).

2. Prato B., Ghelardi A., Gaducci A., Marchetti I. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;8:90–94. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2007.00965.x.
3. Dostalek L., Slama J., Fisherova D. et al. Impact of sentinel lymph node frozen section evaluation to avoid combined treatment in early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(6):744–748. DOI: 10.1136/ijgc-2019-001113.
4. Tsunoda A.T., Marnitz S., Soares Nunes J. et al. Incidence of histologically proven pelvic and para-aortic lymph node metastases and rate of upstaging in patients with locally advanced cervical cancer: results of a prospective randomized trial oncology. 2017;92(4):213–220. DOI: 10.1159/000453666.
5. Sedlis A., Bundy B.N., Rotman M.Z. et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999;73(2):177–183. DOI: 10.1006/gyno.1999.5387.
6. Landoni F., Colombo A., Milani R. et al. Randomized study between radical surgery and radiotherapy for the treatment of stage IB–IIA cervical cancer: 20-year update. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(3):e34. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e34.
7. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145(1):129–135. DOI: 10.1002/ijgo.12611.
8. Bhowmick N.A., Moses H.L. Tumor-stroma interactions. *Curr Opin Genet Dev*. 2005;15:97–101. DOI: 10.1016/j.gde.2004.12.003.
9. Clinical recommendations "Cervical Cancer". 2020. (Electronic resource.) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_348760/ (access date: 06.20.2021) (in Russ.).
10. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumours. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
11. Cormier B., Diaz J.P., Shih K. et al. Establishing a sentinel lymph node mapping algorithm for the treatment of early cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):275–280. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.04.023.
12. Louis-Sylvestre C., Evangelista E., Leonard F. et al. Sentinel node localization should be interpreted with caution in midline vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;97(1):151–154. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.12.013.
13. Salvo G.I., Ramirez P.T., Levenback C.F. et al. Sensitivity and negative predictive value for sentinel lymph node biopsy in women with early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):96–101. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.02.005.
14. Abdel-Razeq H.N. Cancer-related anemia. *Saudi Med J*. 2004;25(1):15–20. PMID: 14758372.
15. Marchal C., Ranged L., Brunaud C. Impact de l'anémie sur les traitements des cancers du col utérin (Anemia impact on treatments of cervical carcinomas). *Cancer Radiother*. 2005;9(2):87–95. DOI: 10.1016/j.canrad.2005.01.004.
16. Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia in gynecological and oncogynecological diseases. M.: MIA; 2013 (in Russ.).
17. Falanga A., Russo L., Milesi V., Vignoli A. Mechanisms and risk factors of thrombosis in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;118:79–83. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.08.003.
18. Somonova O.V., Mazhuga A.V., Elizarova A.L. Thrombosis and thromboembolism in Oncology. *Gazeta Rossiyskogo obshchestva klinicheskoy onkologii*. 2015;4:13–15 (in Russ.).
19. Sushinskaya T.V., Stuklov N.I., Dobrokhotova Yu.E. Diagnostic significance of screening studies of the hemostatic system for the staging of cervical cancer. *Thrombosis, hemostasis and rheology*. 2018;2(74):99–104 (in Russ.). DOI: 10.25555/THR.2018.1.0843.
20. Kochetov A.G., Liang O.V., Masenko V.P. et al. Methods of statistical processing of medical data: Guidelines for residents and postgraduates of medical schools, researchers. M.: RKNPC; 2012 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Стуклов Николай Игоревич — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института РУДН; 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; руководитель курса гематологии; главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID iD 0000-0002-4546-1578.

Сушинская Татьяна Валентиновна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела опухолей репродуктивных и мо-

чевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 125284, Россия, 2-й Боткинский проезд, д. 3; ORCID iD 0000-0001-8812-9105.

Епифанова Светлана Викторовна — к.м.н., врач-рентгенолог отделения рентгеновской диагностики и томографии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой УДП РФ»; 121359, Россия, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15; ORCID iD 0000-0002-7591-5120.

Щепкина Елена Викторовна — к.соц.н., директор по статистике, ООО «Техдепартамент»; 141407, Россия, г. Химки, ул. Германа Титова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-2079-1482.

Кузнецов Антон Игоревич — студент факультета «Системы управления, информатика и электроэнергетика» МАИ; 125993, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 4; ORCID iD 0000-0003-2182-5792.

Контактная информация: Сушинская Татьяна Валентиновна, e-mail: talgi65@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.07.2021.

Поступила после рецензирования 30.07.2021.

Принята в печать 24.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Nikolay I. Stuklov — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Hospital Therapy with the Courses of Endocrinology, Hematology, & Clinical Laboratory Diagnostics, Medical Institute of the Russian University of Peoples' Friendship; 8, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; Head of the Course of Hematology; principal researcher, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4546-1578.

Tatyana V. Sushinskaya — C. Sc. (Med.), senior researcher, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Centre; 3, 2nd Botkinskiy lane, Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8812-9105.

Svetlana V. Epifanova — C. Sc. (Med.), radiologist of the Department of X-ray Diagnostics & Tomography, Central Clinical Hospital and Polyclinic of the Department for Presidential Affairs; 15, Marshal Timoshenko str., Moscow, 121359, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7591-5120.

Elena V. Shchepkina — C. Sc. (Soc.), Director for Statistics, LLC "Techdepartament"; 2, German Titov str., Khimki, 141407, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2079-1482.

Anton I. Kuznetsov — student of the Faculty "Control Systems, Informatics, & Electricity", Moscow Aviation Institute (National Research University); 4, Volokolamskoe road, Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2182-5792.

Contact information: Tatyana V. Sushinskaya, e-mail: talgi65@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 09.07.2021.

Revised 30.07.2021.

Accepted 24.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-238-242

Особенности организации исследований в области радиологии и ядерной медицины у кормящих женщин. Обзор нового протокола Академии медицины грудного вскармливания

Я.А. Герашенко

Международный медицинский центр «Согаз», Санкт-Петербург, Россия
СПБ ГБУЗ «Женская консультация № 22», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена особому периоду в жизни женщины — грудному вскармливанию, которое может занимать от 4 мес. до 2 лет. Средний возраст беременных женщин увеличивается год от года, репродуктивные технологии позволяют реализовать детородную функцию в более зрелом возрасте. Известно, что с возрастом в организме человека чаще развиваются заболевания, диагностика которых требует выполнения множества исследований. Когда матери новорожденного предлагают прервать кормление грудью в связи с необходимостью диагностического обследования, ей важно получить от врача аргументированное обоснование, а также знать продолжительность ограничений. К сожалению, в России отсутствуют регламентирующие документы по применению современных технологий ядерной медицины и рентгенологическому обследованию женщин, кормящих грудью. Решить проблему дефицита знаний по данному вопросу можно, воспользовавшись зарубежным опытом, в будущем эти сведения могут послужить ориентиром в подготовке национальных рекомендаций для российских врачей. В обзоре представлены обобщенные сведения об исследованиях, посвященных применению методов визуализации и процедур ядерной медицины у лактирующих женщин, и ограничениях, связанных с грудным вскармливанием при их использовании.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лактация, грудное вскармливание, обследование молочных желез, ядерная медицина, маммолог.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Герашенко Я.А. Особенности организации исследований в области радиологии и ядерной медицины у кормящих женщин. Обзор нового протокола Академии медицины грудного вскармливания. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):238–242. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-238-242.

Radiological and nuclear medicine examinations in breastfeeding women. A novel protocol of the Academy of Breastfeeding

Y.L. Gerashchenko

International Medical Center "Sogaz", St. Petersburg, Russian Federation
Antenatal Clinic No. 22, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses a particular time in woman's life, breastfeeding, that takes from 4 months to 2 years. Mean age of pregnant women increases every year, while reproductive technologies allow for realizing childbearing function in the second period of adulthood. Many diseases those diagnosis requires multiple examinations occur with age. When the mother is forced to stop breastfeeding in view of the need for examination, it is essential for her to get a reasoned rationale and to know the duration of limitations. Unfortunately, no regulations covering the use of modern nuclear medicine and X-ray technologies in breastfeeding women are available in the Russian Federation. Foreign experience may address the existing lack of knowledge. In the future, these data may provide guidance to develop national recommendations. This review paper summarizes the studies on imaging techniques and nuclear medicine procedures in lactating women and limitations of breastfeeding in their use.

KEYWORDS: lactation, breastfeeding, breast examination, nuclear medicine, mammologist.

FOR CITATION: Gerashchenko Y.L. Radiological and nuclear medicine examinations in breastfeeding women. A novel protocol of the Academy of Breastfeeding. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):238–242 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-238-242.

ВВЕДЕНИЕ

Оптимальная продолжительность грудного вскармливания, по мнению ВОЗ, должна составлять 2 года [1]. В ноябре 2019 г. коллективом авторов под руководством К.В. Mitchell et al. [2] опубликован новый протокол Академии медицины грудного вскармливания, обобщающий исследования по применению радиологии и ядерной медицины у лактирующих женщин. Кормящим женщинам мо-

жет потребоваться пройти диагностическую визуализацию и/или процедуры ядерной медицины в любой момент во время кормления грудью, при этом многим женщинам дают неоправданные советы отказаться от кормления грудью во время и после таких процедур. В настоящей публикации представлены рекомендации относительно безопасности общих методов визуализации и ядерной медицины, применяемых во время лактации. Хотя подавляющее боль-

шинство исследований не требуют прерывания грудного вскармливания, некоторые исключения все же существуют и будут рассмотрены в данной статье. Следует отметить, что кормящие матери, участвующие в уходе за пациентами, проходящими процедуры ядерной медицины и/или обследуемые с помощью методов визуализации, должны принимать стандартные меры предосторожности. Однако прерывания грудного вскармливания при этом не требуется.

Визуализация молочных желез

Несколько организаций, включая Американский колледж радиологии (American College of Radiology, ACR), разработали рекомендации по визуализации молочных желез у беременных и кормящих женщин [3–13].

Скрининг рака молочной железы. Согласно ACR возраст начала проведения маммографии следует рассматривать в зависимости от индивидуального риска пациентки и ожидаемой продолжительности лактации. В национальный скрининг включают женщин из группы среднего риска в возрасте старше 40 лет, а также некоторых женщин из групп среднего и высокого риска в возрасте до 40 лет. *Противопоказаний к выполнению маммографии во время кормления грудью нет.* Для уменьшения плотности паренхимы рекомендуется кормить грудью или сцеживать молоко перед маммографией, тем самым повышая чувствительность метода. Ультразвуковое исследование (УЗИ) может также использоваться в качестве дополнительного скринингового метода в сочетании с маммографией. Физиологически повышенная васкуляризация, вызванная лактацией, приводит к заметному увеличению фонового усиления паренхимы груди при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Женщинам из группы высокого риска, планирующим прекращение грудного вскармливания в течение ближайшего времени, МРТ следует проводить через 3 мес. после прекращения лактации. Для женщин из группы высокого риска, которые планируют продолжать грудное вскармливание дольше 3 мес., МРТ может рассматриваться как дополнение к скрининговой маммографии.

Диагностическое обследование. Диагностическая визуализация молочной железы во время лактации проводится так же, как и у нелактирующих женщин. Для диагностической оценки ткани молочной железы при наличии жалоб или постоянных кровянистых выделений из сосков УЗИ часто является начальным методом визуализации. Если результат УЗИ отрицательный или специалист обнаруживает подозрительные новообразования, может потребоваться дополнительная визуализация с помощью маммографии.

Бесконтрастная рентгенография

Излучение, используемое для получения изображений в рентгенографии, не влияет на грудное молоко. Это относится к рентгенографии, флюорографии, маммографии и компьютерной томографии (КТ). *Нет необходимости рекомендовать женщинам прерывать грудное вскармливание для любой из этих процедур.*

Несосудистое введение йодированного контраста

Несосудистое введение йодированного контраста характеризуется низкой системной абсорбцией и может быть

связано с рядом известных побочных явлений, таких, например, как анафилактикоподобные реакции, указывающие на незначительное системное всасывание. При энтеральном (пероральном или ректальном) введении экскреция происходит с фекалиями и зависит от времени прохождения через кишечник. Внутриполостное (например, гистеросальпингография) или внутрипузырное (например, цистография) введение может сопровождаться абсорбцией небольшого количества вещества и выведением его через почки, однако большинство контрастных веществ вымываются из полости после завершения процедуры. Несмотря на то, что информации о концентрации в грудном молоке контрастных веществ, вводимых несосудистым путем, недостаточно и рекомендаций по грудному вскармливанию после таких процедур не представлено [14, 15], из-за очень низких показателей системной абсорбции и известной низкой экскреции внутривенно вводимого контраста в грудное молоко Академия медицины грудного вскармливания *не рекомендует прерывание грудного вскармливания при выполнении таких процедур.*

КТ с йодированным внутривенным контрастом

При КТ используется форма внутривенного контраста, содержащая сильно связанный йод, который помогает визуализировать сосудистые структуры и органы. Менее 1% от введенной дозы выделяется с грудным молоком [16, 17] и <1% от контраста, потребляемого ребенком, всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [16]. Таким образом, системная доза для ребенка составляет <0,01% от внутривенной дозы, назначенной матери. В руководстве по контрастным веществам ACR указано, что *после внутривенного введения йодированного контраста мать может, не опасаясь, продолжать грудное вскармливание* [14]. Эта рекомендация основана на результатах многочисленных исследований, которые продемонстрировали безопасность и эффективность йодированного контраста у кормящих грудью пациенток [16–20]. Вкус грудного молока может немного изменяться после введения внутривенного йодированного контраста, что не несет вреда для грудного ребенка.

МРТ с внутривенным контрастированием на основе гадолиния

Гадолиний — это тяжелый металл, включенный во внутривенные контрастные вещества для усиления визуализации сосудистых структур и органов при МРТ. Менее 0,04% введенной матери дозы выделяется с грудным молоком [19, 21, 22] и <1% от контраста, потребляемого ребенком, всасывается из ЖКТ [22, 23]. Таким образом, системная доза для ребенка составляет <0,0004% от внутривенной дозы, получаемой матерью. ACR заявляет, что *для матери безопасно продолжать грудное вскармливание после введения внутривенного контраста на основе гадолиния* [14]. Эта уверенность основана на многочисленных исследованиях, которые показали безопасность контраста на основе гадолиния для пациенток, кормящих грудью [17–23]. После внутривенного введения контраста на основе гадолиния вкус грудного молока может быть слегка изменен, но само молоко не вредно для грудного ребенка.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Для получения функциональных изображений тела в ядерной медицине используются радиоактивные материалы, называемые радионуклидами или радиофармацевтическими препаратами. В зависимости от исследования эти препараты вдыхаются, вводятся внутривенно или перорально. Места фиксации препаратов в организме видны на получаемых изображениях. При консультировании пациентки, кормящей грудью, ей необходимо сообщить, что ребенок может подвергаться облучению двумя путями: 1) при кормлении ребенка радиоактивным молоком или при непосредственном контакте с матерью, перенесшей лучевые процедуры и 2) когда метаболически активная лактирующая ткань молочной железы концентрирует в себе радиоактивность введенных веществ. Второй путь возможен только с фтордезоксиглюкозой [^{18}F] (Fludeoxyglucosum [^{18}F]FDG) — агентом, используемым для выполнения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Другие агенты не накапливаются в активной ткани молочной железы [24]. Риски, связанные с конкретными агентами, обсуждаются далее.

Оценены дозы облучения ребенка при поглощении им радиоактивности для наиболее распространенных радиофармацевтических препаратов, используемых в диагностической ядерной медицине. Как правило, для доз облучения $<100 \text{ мЗв}$ прерывание грудного вскармливания не требуется [25]. Комиссия по ядерному регулированию (Nuclear regulatory commission, NRC) и Международная комиссия по радиологической защите (International commission on radiological protection, ICRP) опубликовали руководства по наиболее часто используемым радиофармацевтическим препаратам. Обращаем внимание на то, что для некоторых агентов рекомендации NRC и ICRP различаются между собой, и Международное агентство по атомной энергии рекомендует прерывать грудное вскармливание на 4 ч (пропускать одно кормление), чтобы предотвратить любое внешнее излучение и попадание свободного пертехнетата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ в грудное молоко [24–33].

ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ

Это одно из наиболее часто проводимых исследований в области ядерной медицины, и в частности для диагностики рака. Агент [^{18}F]FDG химически похож на глюкозу, но с позитрон-излучающим радионуклидом — фтором 18, замещенным на молекуле, что позволяет идентифицировать метаболически активные повреждения в организме. [^{18}F]FDG не выделяется с грудным молоком. Однако контакт матери и ребенка должен быть ограничен в течение 12 ч после введения [^{18}F]FDG из-за радиоактивности, сконцентрированной в самой ткани молочной железы. Молоко можно сцеживать и безопасно давать ребенку альтернативным методом (ложечкой, из шприца) в течение этого времени. Молоко выбрасывать не нужно.

СКАНИРОВАНИЕ КОСТЕЙ

С целью выявления метастатических изменений в костях чаще всего используется технеций- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ медронат (метилendifосфонат) ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP). Так как количество $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP, выделяемое с грудным молоком, чрезвычайно мало, никаких прерывов в грудном вскармливании не требуется.

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В ядерной визуализации щитовидной железы используются три радионуклида: I-131, I-123 и натрия пертехне-

тат $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Радионуклид I-131 чаще всего используется для лечения рака щитовидной железы или болезни Грейвса. Хотя он иногда и используется для оценки метастазов при раке щитовидной железы, как правило, его не применяют для рутинной визуализации щитовидной железы из-за его высокой энергии γ -излучения (364 кэВ), высокого β -излучения (что приводит к превышению дозы, необходимой для щитовидной железы) и длительного периода полураспада (8,04 дня). Использование I-131 требует полного прекращения грудного вскармливания ребенка. Рекомендовано прекратить грудное вскармливание не менее чем за 4 нед. до приема терапевтической дозы I-131. Это снижает дозу облучения груди и уменьшает риск загрязнения одежды радиоактивным йодом из-за утечки молока [34]. Натрия пертехнетат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и I-123 являются предпочтительными агентами для стандартной визуализации щитовидной железы. I-123 дает меньшую дозу для щитовидной железы, чем I-131, а также имеет более короткий период полураспада (13 ч против 8 дней). Рекомендации в отношении грудного вскармливания после введения I-123 различны. Некоторые источники указывают, что перерыв не требуется, в то время как другие рекомендуют сделать перерыв до 3 нед. Рекомендуется обсудить с врачом — специалистом по ядерной медицине подход к конкретной пациентке [34]. Кроме того, следует измерить радиоактивность молока, прежде чем давать его ребенку [35]. Натрия пертехнетат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ имеет короткий период полураспада (6 ч), но более высокий уровень фона, чем радиоактивный йод, поэтому он является предпочтительным агентом, если пациентка недавно получила препараты, блокирующие щитовидную железу (такие как йодсодержащие контрастные вещества). Рекомендации по грудному вскармливанию, касающиеся натрия пертехнетата $^{99\text{m}}\text{Tc}$, зависят от вводимой дозы, так как препарат имеет более высокие концентрации в грудном молоке, чем другие радиофармацевтические препараты [36]. Из-за возможных различий в производстве радиофармацевтических препаратов рекомендуемая продолжительность прерывания грудного вскармливания составляет 12–24 ч и не более 4 ч для ^{185}Mk (5 МКи) [25]. В течение этого периода все грудное молоко должно быть сцежено не менее 3 раз и утилизировано [36].

ТОМОГРАФИЯ ПОЧЕК

При визуализации почек обычно используют 4 радиофармацевтических препарата. Пентетат технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТРА ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТРА) применяется для оценки скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Мертиатид технеция- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3) используется для оценки эффективного почечного плазменного потока, технеций- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ сукцимер ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DMSA) — для оценки коры почки. Глюкогептонат технеция $^{99\text{m}}\text{Tc}$ позволяет оценить почечную перфузию, полостную систему, мочеточники и корковое вещество почки. Для любого из этих агентов не требуется прерывания грудного вскармливания, поскольку количество в них свободного пертехнетата незначительно. Однако 4-часовое прекращение грудного вскармливания для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAG3 и 12-часовое прерывание для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДТРА является общепринятой методологией безопасности [37, 38].

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ СЕРДЦА

Двумя наиболее распространенными параметрами сердечной функции, которые необходимо оценить у пациенток, кормящих грудью, являются перфузия миокарда

и функция левого желудочка. Стресс-тест — это исследование, используемое для оценки перфузии миокарда. Стресс-тесты изначально проводились с применением таллия-201. Позднее этот радионуклид был заменен на ^{99m}Tc сестамиби и тетрофосмин ^{99m}Tc . Эти более современные радиофармацевтические препараты предпочтительны для оценки перфузии миокарда. *Никаких перерывов в грудном вскармливании при использовании ^{99m}Tc сестамиби или ^{99m}Tc тетрофосмина не требуется*, поскольку с грудным молоком выделяются минимальные дозы этих соединений ^{99m}Tc [36, 39]. *Рекомендации по применению таллия включают перерыв в кормлении от 48 ч до 3 нед.* Рекомендуется обсудить с врачом — специалистом ядерной медицины подход к конкретным пациенткам и рассмотреть возможность тестирования грудного молока на радиоактивность [25].

Для определения фракции выброса левого желудочка можно использовать многофазное сканирование (Multiple-Gated Arteriography, MUGA), а пертехнетат ^{99m}Tc — это радионуклид, используемый для маркировки аутологичных эритроцитов в этом тесте. Рекомендации для MUGA зависят от того, была выполнена маркировка эритроцитов *in vivo* или *in vitro*. Для маркировки *in vitro*, которая происходит вне организма пациента, прерывание грудного вскармливания не требуется. Однако для маркировки *in vivo* рекомендуется прерывание на 6–12 ч, так как пертехнетат ^{99m}Tc , согласно протоколу, вводится непосредственно в организм пациентки. Сцеженное молоко можно хранить в холодильнике и давать ребенку по истечении 10 периодов полураспада, или 60 ч [36]. У пациенток, кормящих грудью, ЭхоКГ должна рассматриваться как альтернатива MUGA, поскольку она не связана с излучением.

ВЕНТИЛЯЦИОННО-ПЕРФУЗИОННОЕ СКАНИРОВАНИЕ

Этот метод может быть использован для диагностики тромбоэмболии легочной артерии посредством введения йодсодержащего контраста. Обнаруживаются нарушения как перфузии, так и вентиляции. Несовпадение дефектов при перфузионной визуализации может свидетельствовать о наличии легочной эмболии. Используемый перфузионный агент представляет собой макроагрегированный альбумин технеция- 99m (^{99m}Tc -ММА). Вентиляционные агенты включают ^{99m}Tc -ДТРА и ксенон-133. Для ^{99m}Tc -ММА рекомендуется 12-часовое прерывание грудного вскармливания. Хотя прерывание грудного вскармливания не требуется для вентиляционных агентов ^{99m}Tc -ДТРА и ксенонового газа, для всех случаев вентиляционно-перфузионного сканирования рекомендуется 12-часовое прерывание грудного вскармливания, потому что эти агенты всегда используются вместе с перфузионным агентом ^{99m}Tc -ММА [36, 40, 41]. Во время прерывания кормления грудью пациенткам следует сцеживать грудное молоко каждые 3–4 ч в течение 10–15 мин или до минимального потока молока. Сцеженное молоко можно хранить в холодильнике и давать ребенку через 10 физических периодов полураспада, или 60 ч [36, 42–44]. Следует отметить, что КТ-ангиография является предпочтительным методом визуализации для оценки подозреваемого легочного заболевания и эмболии у всех пациентов без противопоказаний к йодному контрасту. В условиях аллергической реакции к контрасту или почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) вентиляционно-перфузионное сканирование может быть выполнено

с учетом вышеприведенных рекомендаций относительно прерывания грудного вскармливания для ^{99m}Tc -ММА.

Безопасность современных внутривенных контрастных веществ и обычно используемых радионуклидов изучена довольно хорошо. Поскольку в практику вводятся новые агенты, необходимы дальнейшие исследования и для их изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обследование женщин, кормящих грудью, с использованием рентгеновского излучения и методов ядерной медицины, должно проводиться строго по показаниям. Выполнение процедуры либо отказ от процедуры, а также прекращение или прерывание грудного вскармливания должны быть научно обоснованы. Весь комплекс знаний по применению диагностических методик должен быть в арсенале профильных специалистов: врачей диагностических служб, врачей ядерной медицины и, обязательно, гинекологов и онкологов-маммологов.

Литература/References

1. World Health Organization and Unicef. Breastfeeding counselling: a training course. No. WHO/CDR/93.3–6. Geneva: World Health Organization; 1993.
2. Mitchell K.B., Fleming M.M., Anderson P.O. et al. ABM Clinical Protocol# 31: Radiology and Nuclear Medicine Studies in Lactating Women". Breastfeed Med. 2019;14(5):290–294. DOI: 10.1089/bfm.2019.29128.kbm.
3. Boivin G., de Korvin B., Marion J. et al. Is a breast MRI possible and indicated in case of suspicion of breast cancer during lactation? Diagn Interv Imaging. 2012;93:823–827. DOI: 10.1016/j.diii.2012.05.013.
4. Espinosa L.A., Daniel B.L., Vidarsson L. et al. The lactating breast: Contrast-enhanced MR imaging of normal tissue and cancer. Radiology. 2005;237:429–436. DOI: 10.1148/radiol.2372040837.
5. Expert Panel on Breast Imaging; di Florio-Alexander R.M., Slanetz P.J., Moy L. et al. ACR appropriateness criteria®: Breast imaging of pregnant and lactating women. J Am Coll Radiol. 2018;15(11S):S263–S275. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.09.013.
6. Helewa M., Levesque P., Provencher D. et al. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. J Obstet Gynaecol Can. 2002;24(2):164–180; quiz 181–184.
7. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer Screening and Diagnosis. 2018; Version 3.2018. (Electronic resource.) URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf (access date: 04.26.2019).
8. Newman J. Breastfeeding and radiologic procedures. Can Fam Physician. 2007;53:630–631.
9. Obenauer S., Dammert S. Palpable masses in breast during lactation. Clin Imaging. 2007;31:1–5. DOI: 10.1016/j.clinimag.2006.10.005.
10. Robbins J., Jeffries D., Roubidoux M. et al. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. AJR Am J Roentgenol. 2011;196:716–722. DOI: 10.2214/AJR.09.3662.
11. Sabate J.M., Clotet M., Torrubia S. et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. Radiographics. 2007;27(Suppl 1):S101–S124. DOI: 10.1148/rg.27si075505.
12. Talele A.C., Slanetz P.J., Edmister W.B. et al. The lactating breast: MRI findings and literature review. Breast J. 2003;9:237–240. DOI: 10.1046/j.1524-4741.2003.09322.x.
13. Vashi R., Hooley R., Butler R. et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: Physiologic changes and common benign entities. AJR Am J Roentgenol. 2013;200:329–336. DOI: 10.2214/AJR.12.9845.
14. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media. Administration of contrast media to women who are breast-feeding. 2018;(Version 10.3):99–100. (Electronic resource.) URL: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf (access date: 04.26.2019).
15. Davis P.L. Anaphylactoid reactions to the nonvascular administration of water-soluble iodinated contrast media. AJR Am J Roentgenol. 2015;204:1140–1145. DOI: 10.2214/AJR.15.14507.

16. Bettmann M.A. Frequently asked questions: Iodinated contrast agents. *Radiographics*. 2004;24(Suppl 1):S3–S10. DOI: 10.1148/rg.24si045519.
17. Webb J.A., Thomsen H.S., Morcos S.K. Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005;15:1234–1240. DOI: 10.1007/s00330-004-2583-y.
18. Tremblay E., Therasse E., Thomassin-Naggara I. et al. Quality initiatives: Guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics*. 2012;32:897–911. DOI: 10.1148/rg.323115120.
19. Wang P.I., Chong S.T., Kielar A.Z. et al. Imaging of pregnant and lactating patients: Part 1, evidence-based review and recommendations. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;198:778–784. DOI: 10.2214/AJR.11.7405.
20. Tirada N., Dreizin D., Khatri N.J. et al. Imaging pregnant and lactating patients. *Radiographics*. 2015;35:1751–1765. DOI: 10.1148/rg.2015150031.
21. Rofsky N.M., Weinreb J.C., Litt A.W. Quantitative analysis of gadopentetate dimeglumine excreted in breast milk. *J Magn Reson Imaging*. 1993;3:131–132. DOI: 10.1002/jmri.1880030122.
22. Kubik-Huch R.A., Gottstein-Aalame N.M., Frenzel T. et al. Gadopentetate dimeglumine excretion into human breast milk during lactation. *Radiology*. 2000;216:555–558. DOI: 10.1148/radiology.216.2.r00au09555.
23. Lin S.P., Brown J.J. M.R. contrast agents: Physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:884–899. DOI: 10.1002/jmri.20955.
24. Siegel J. Guide for Diagnostic Nuclear Medicine. Nuclear Regulatory Commission Regulation of Nuclear Medicine; 2002. (Electronic resource.) URL: https://www.nrc.gov/materials/mia/miaureg-initiatives/guide_2002.pdf (access date: 04.26.2019).
25. Stabin M.G., Breitz H.B. Breast milk excretion of radiopharmaceuticals: Mechanisms, findings, and radiation dosimetry. *J Nucl Med*. 2000;41:863–873.
26. International Commission on Radiological Protection, Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals. Annex D. Recommendations on breastfeeding interruptions. ICRP Publication 106, Ann ICRP. 2008;38(1–2):163–165.
27. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315–389. DOI: 10.1089/thy.2016.0457.
28. Howe D.B., Beardsley M., Bakhsh S. Consolidated Guidance About Materials Licenses: Program-Specific Guidance About Medical Use Licenses. Vol. 9; 2008. (Electronic resource.) URL: <https://www.nrc.gov/docs/ML0734/ML073400289.pdf> (access date: 04.26.2019).
29. Jamar F., Buscombe J., Chiti A. et al. EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection. *J Nucl Med*. 2013;54:647–658. DOI: 10.2967/jnumed.112.112524.
30. Mettler F., Guiberteau M. Essentials of Nuclear Medicine Imaging. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2012:565–567.
31. Society of Nuclear Medicine. The SNM Procedure Guideline for General Imaging 6.0. 2010 (Version 6.0). (Electronic resource.) URL: http://snmmi.files.cms-plus.com/docs/General_Imaging_Version_6.0.pdf (access date: 04.26.2019).
32. Mandel S.J., Shankar L.K., Benard F. et al. Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med*. 2001;26:6–9. DOI: 10.1097/00003072-200101000-00002.
33. International Atomic Energy Agency. Radiation Protection and Safety in Medical Uses of Ionizing Radiation, IAEA Safety Standards Series No. SSG-46, IAEA, Vienna. 2018. (Electronic resource.) URL: <https://www.iaea.org/publications/11102/radiation-protection-and-safety-in-medical-uses-of-ionizing-radiation> (access date: 04.26.2019).
34. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Sodium Iodide I 131. Updated October 31, 2018. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501563> (access date: 04.22.2019).
35. Romney B., Nickoloff E.L., Esser P.D. Excretion of radioiodine in breast milk. *J Nucl Med*. 1989;30:124–126.
36. Leide-Svegborn S., Ahlgren L., Johansson L. et al. Excretion of radionuclides in human breast milk after nuclear medicine examinations. Biokinetic and dosimetric data and recommendations on breastfeeding interruption. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:808–821. DOI: 10.1007/s00259-015-3286-0.
37. Taylor A.T., Brandon D.C., de Palma D. et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for diuretic renal scintigraphy in adults with suspected upper urinary tract obstruction 1.0. *Semin Nucl Med*. 2018;48(4):377–390. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2018.02.010.
38. Banker H., Sheffield E.G., Cohen H.L. Nuclear Renal Scan. StatPearls (Electronic resource.) URL: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/26014> (access date: 09.05.2020).
39. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Technetium Tc 99m Sestamibi. Updated October 31, 2018. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501581> (access date: 04.22.2019).
40. Howe D.B., Beardsley M., Bakhsh S. Appendix U. Model Procedure for Release of Patients or Human Research Subjects Administered Radioactive Materials. NUREG1556. Consolidated guidance about materials licenses. Program-specific guidance about medical use licenses. Final report. U.S. Nuclear Regulatory Commission Office of Nuclear Material Safety and Safeguards. 2008;9, Rev. 2. (Electronic resource.) URL: www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/nuregs/staff/sr1556/v9/r2 (access date: 04.22.2019).
41. Mattsson S., Johansson L., Leide Svegborn S. et al. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals: A compendium of current information related to frequently used substances. *Ann ICRP*. 2015;44(2 Suppl):7–321. DOI: 10.1177/0146645314558019.
42. Mountford P.J., Coakley A.J. A review of the secretion of radioactivity in human breast milk: Data, quantitative analysis and recommendations. *Nucl Med Commun*. 1989;10:15–27. DOI: 10.1097/00006231-198901000-00003.
43. Early P.J., Sodee D.B. Principles and practice of nuclear medicine. 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc.; 1995:1380–1381.
44. Administration of Radioactive Substances Advisory Committee. Notes for guidance on the clinical administration of radiopharmaceuticals and use of sealed radioactive sources. 2006;25–27. (Electronic resource.) URL: www.arsac.org.uk (access date: 04.22.2019).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Геращенко Ярослав Леонидович — врач-онколог *Международного медицинского центра «Согаз»*; 191186, Россия, г. Санкт-Петербург, Чебоксарский пер., д. 1/6А; СПб ГБУЗ «Женская консультация № 22»; 194354, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Сикейроса, д. 10В; ORCID iD 0000-0002-4583-2666.

Контактная информация: Геращенко Ярослав Леонидович, e-mail: 9119736687@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.09.2020.

Поступила после рецензирования 13.10.2020.

Принята в печать 05.11.2020.

ABOUT THE AUTHOR:

Yaroslav L. Gerashchenko — oncologist, *International Medical Center "Sogaz"*, 1/6A, Cheboksarskiy lane, St. Petersburg, 191186, Russian Federation; Antenatal Clinic No. 22, 10B, Sikeiros str., St. Petersburg, 194354, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4583-2666.

Contact information: Yaroslav L. Gerashchenko, e-mail: 9119736687@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 20.09.2020.

Revised 13.10.2020.

Accepted 05.11.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249

Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики

А.М. Шамилова, И.Ю. Ильина, Е.И. Боровкова, Ю.Э. Доброхотова

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

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен актуальной проблеме, значительно влияющей на фертильную функцию женщины, — хроническому эндометриту (ХЭ), для которого характерны клинические проявления разной степени выраженности и морфологические изменения эндометрия. Отмечено, что показатели встречаемости ХЭ колеблются в широких пределах, что связано с преимущественно бессимптомным течением заболевания и несовершенством диагностики. Представлены патогенетические механизмы развития воспалительного процесса в эндометрии и различные взгляды на его влияние на репродуктивный потенциал женщины. Отмечена необходимость дальнейшего поиска маркеров рецептивности эндометрия, которые позволят на практике оценить степень повреждения эндометрия, что может помочь в выработке алгоритма проведения прегравидарной подготовки. Основное внимание уделено методам, используемым в диагностике ХЭ, и их диагностической ценности. Показана перспективность иммуногистохимических методик исследования эндометрия, которые можно применять не только для выявления воспалительного процесса в эндометрии, но и для контроля эффективности лечения. Обоснована целесообразность комплексного подхода к диагностике ХЭ, предусматривающего проведение УЗИ органов малого таза, оценку доплерометрических показателей, анализ микробиоты эндометрия, диагностическую гистероскопию с последующей морфологической оценкой биоптата эндометрия и определение рецептивности эндометрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит, невынашивание беременности, бесплодие, аутоиммунные процессы, хроническое воспаление, структура эндометрия, иммуногистохимическое исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шамилова А.М., Ильина И.Ю., Боровкова Е.И., Доброхотова Ю.Э. Хронический эндометрит. Пути улучшения методов диагностики. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):243–249. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249.

Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods

A.M. Shamilova, I.Yu. Il'ina, E.I. Borovkova, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper reviews an important issue that significantly affects female fertility, chronic endometritis. This condition is characterized by clinical presentations of various severity and abnormalities of endometrial morphology. The rate of chronic endometritis varies greatly, mainly due to predominantly asymptomatic course and imperfect diagnostics. Pathogenic mechanisms of endometrial inflammation and different views on its effects on female reproductive potential are addressed. Further search for endometrial receptivity markers is needed as these markers will allow for assessing the severity of endometrial damage to develop the algorithm of preconception care. The authors focus on diagnostic techniques for chronic endometritis and their value. Immunohistochemistry of endometrium is a promising tool to be applied to diagnose endometrial inflammation and monitor treatment efficacy. A complex diagnostic approach to chronic endometritis that includes pelvic ultrasound, Doppler ultrasound, assessment of endometrial microbiota, diagnostic hysteroscopy and endometrial histopathology, and evaluation of endometrial receptivity is useful.

KEYWORDS: chronic endometritis, termination of pregnancy, infertility, autoimmune processes, chronic inflammation, endometrial structure, immunohistochemistry.

FOR CITATION: Shamilova A.M., Il'ina I.Yu., Borovkova E.I., Dobrokhotova Yu.E. Chronic endometritis. Towards the improvement of diagnostic methods. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):243–249 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-243-249.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит (ХЭ) — это синдром, для которого характерны клинические проявления разной степени выраженности и морфологические изменения эндометрия в результате длительного воздействия инфекционного фактора, приводящего к нарушению циклической трансформации и рецептивности эндометрия [1, 2]. По мнению Н.К. Park et al. [3], ХЭ можно определить как состояние, связанное с нарушением мирного сосуществования микроорганизмов и иммунной системы эндометрия.

Хронический эндометрит занимает ведущее место в структуре внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием. По данным различных авторов, его частота колеблется от 2,8% до 68% [4, 5], что связано с некоторыми сложностями постановки диагноза, так как чаще всего данная патология протекает бессимптомно [2, 4].

Эндометрий представлен гормонально регулируемой популяцией клеток, характеризующейся циклическими морфологическими и биохимическими изменениями, которые необходимы для создания оптимальных условий

для имплантации и развития эмбриона, пролонгирования беременности [1, 4]. Изменения, характерные для ХЭ, могут привести к нарушению нормального функционирования репродуктивной системы [6].

Известно, что воспаление является защитным механизмом организма, реализуемым в ответ на действие патогенных факторов, в результате чего происходит их элиминация из организма. Однако длительный воспалительный процесс, характерный для ХЭ, не оказывает протективного действия, а, наоборот, приводит к деструктивным изменениям в эндометрии [2, 7, 8].

Развитию персистирующего воспалительного процесса в эндометрии способствуют патогенные микроорганизмы, а также аутоиммунные процессы, которые нарушают сложную последовательную цепь антиоксидантной защиты [2, 7]. В результате воздействия всех факторов изменяется ангиоархитектоника эндометрия, что обуславливает нарушение микроциркуляции в тканях и повышение коагуляционного потенциала крови [2, 9].

К группе риска по развитию ХЭ можно отнести женщин, перенесших инвазивные манипуляции в полости матки, послеродовые инфекционно-воспалительные осложнения, воспалительные заболевания мочевыводящей системы, а также имеющих гинекологические заболевания [10, 11].

На сегодняшний день ХЭ рассматривается как отдельная нозологическая форма, хотя в течение длительного времени высказывались сомнения в том, что данное патологическое состояние можно выделять в отдельное заболевание ввиду отсутствия признаков классической патологии и с учетом ежемесячного отторжения патологического эндометрия [1, 2].

По данным многих исследований выявляется положительная корреляция между репродуктивными потерями и ХЭ [10, 12]. Известно, что среди пациенток, страдающих привычным невынашиванием, у 73% вне беременности обнаруживается ХЭ [13]. Большинство специалистов связывают ХЭ с бесплодием неясного генеза, привычным невынашиванием беременности, самопроизвольными выкидышами и преждевременными родами [6, 14]. Однако в литературе можно встретить разноречивые данные по этому поводу.

Так, А. Volodarsky-Perel et al. [15] заключили, что распространенность ХЭ среди бесплодных женщин выше, чем среди фертильных. Исход беременности у бесплодных пациенток с леченным ХЭ был сходен с таковым у тех, кто был бесплоден при отсутствии ХЭ. По мнению E. Cicinelli et al. [4], ХЭ широко распространен среди пациенток с необъяснимым бесплодием. Диагностика и лечение ХЭ повышают частоту спонтанных беременностей. Эти данные подтверждаются другим исследованием [16], показавшим, что самым эффективным методом лечения ХЭ является назначение пероральных антибактериальных препаратов, на фоне приема которых у пациенток отмечается достоверное увеличение частоты наступления беременности, на основании чего авторы пришли к выводу, что ХЭ оказывает значительное влияние на имплантацию и снижает фертильность.

В то же время J.C. Kasius et al. [5] не выявили связи между неудачными попытками ЭКО и ХЭ. ХЭ выявлялся у 2,8% пациенток, которым проводили диагностическое выскабливание и гистероскопию перед программой ЭКО. Частота рождения живых детей, в том числе и после спонтанно возникшей беременности, составила 76% в группе с ХЭ

и 54% в группе контроля при отсутствии статистической значимости различий. То есть, по мнению авторов, влияние ХЭ на репродуктивную систему минимально [5].

Тем не менее большинство авторов сходятся во мнении, что пациентки с ХЭ в анамнезе, несмотря на проведение прегравидарной подготовки, входят в группу высокого риска по развитию акушерских и перинатальных осложнений. Известно, что у данной категории женщин достоверно чаще, чем у здоровых женщин, во время беременности выявляются инфекционные осложнения, угроза прерывания беременности, хроническая плацентарная недостаточность, асфиксия при рождении [17, 18].

На сегодняшний день известно, какие морфофункциональные изменения эндометрия происходят в период «окна имплантации», однако до сих пор обнаруживаются все новые данные о клетках, участвующих в процессе имплантации, и пока не удается полностью понять механизм их действия. Продолжается поиск маркеров рецептивности эндометрия, которые позволяют на практике оценить степень повреждения эндометрия, что может помочь в выработке алгоритма проведения прегравидарной подготовки [6, 18].

Клиническая картина ХЭ

Клинические проявления ХЭ неспецифичны. При данном патологическом процессе пациентки могут предъявлять жалобы на циклические маточные кровотечения, кровяные выделения за несколько дней до начала менструации и после, на наличие постоянных болей в нижних отделах живота, серозные и гнойные выделения из половых путей [1, 9, 19, 20].

Методы диагностики ХЭ

При постановке диагноза ХЭ принято проводить основные и дополнительные диагностические исследования [1].

К основным, или обязательным, методам диагностики, которые рекомендуются проводить в рамках амбулаторного звена, относятся: изучение жалоб и особенностей анамнеза пациентки, УЗИ органов малого таза, обследование на хламидии, трихомонады и гонорею методом ПЦР, гистологическое и бактериологическое исследование с определением чувствительности к антибиотикам соскоба из полости матки на 7–10-й день менструального цикла [1].

Несмотря на то, что диагностическая ценность УЗИ органов малого таза для выявления ХЭ широко обсуждается, на сегодня данный метод является обязательным для постановки диагноза ХЭ. Общепринято проводить УЗИ в первую (5–7-й дни цикла) и во вторую (17–22-й дни) фазы менструального цикла [18]. С 1993 г. и по настоящее время применяются эхографические критерии ХЭ, разработанные В.Н. Демидовым и соавт. [21–23].

Возможно проведение доплерометрии сосудов малого таза, но сведений об использовании данной методики у пациенток с ХЭ мало. В литературе имеются сообщения о достоверном снижении показателей васкуляризации всей матки и эндометрия при ХЭ по сравнению с показателями у здоровых женщин, что указывает на выраженные изменения в микроциркуляторном русле на фоне персистирующего воспаления в эндометрии [17, 24, 25]. С целью обнаружения данных изменений рекомендуется использовать цветное доплеровское картирование в импульсном,

постоянно-волновом и энергетическом режиме трансвагинальным датчиком [26–28].

В последнее время в клинической практике используется новый метод диагностики — ультразвуковая эластография, позволяющая оценивать жесткость исследуемых структур матки [29, 30]. У женщин с ХЭ и при туберкулезном поражении эндометрия показатели жесткости эндометрия достоверно выше, чем у здоровых женщин [29]. Однако данная методика не используется рутинно.

В некоторых публикациях можно встретить указания на целесообразность проведения МРТ органов малого таза с целью установления диагноза ХЭ [31]. У МРТ высокая разрешающая способность из-за хорошего контрастирования мягких тканей и высокой чувствительности к воспалительным изменениям. МРТ помогает в постановке диагноза острых воспалительных заболеваний органов малого таза, а также в выявлении ХЭ [31]. По данным авторов, специфичность и чувствительность МРТ без контрастирования при выявлении ХЭ и метроэндометрита составляют 75,3% и 95,9% соответственно [31]. Однако надо отметить, что данная методика именно в постановке диагноза ХЭ не нашла широкого применения ввиду дороговизны и в связи с тем, что результаты МРТ сопоставимы с результатами УЗИ и другими диагностическими методами подтверждения ХЭ.

При гистероскопии у пациенток с ХЭ можно выявить неравномерную толщину эндометрия, полиповидные разрастания, полнокровие сосудов, кровоизлияния точечного характера, примерно в 10% случаев может наблюдаться очаговая гипертрофия [32]. По данным D. Song et al. [33], обнаружение гиперемии эндометрия, микрополипов или интерстициального отека эндометрия при гистероскопии должно насторожить в отношении наличия ХЭ у данной пациентки. Однако учитывая, что диагностическая ценность гистероскопии в постановке диагноза ХЭ составляет лишь 67%, последующее гистологическое исследование биоптатов эндометрия является обязательным.

Особенности иммуногистохимического исследования биоптатов эндометрия при ХЭ

Неспецифичными патоморфологическими признаками ХЭ являются лимфолейкоцитарная инфильтрация, очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий. Характерной гистологической картиной, указывающей на ХЭ, считают наличие плазматических клеток в биоптатах эндометрия в первую фазу менструального цикла [6, 14]. В связи с этим некоторые авторы определяют ХЭ как местное воспалительное заболевание, характеризующееся необычной плазмоцитарной инфильтрацией в стромальных областях эндометрия [14, 34]. Интересно, что корреляции между выраженностью клинической жалобы и степенью поражения или количеством плазматических клеток в лейкоцитарном инфильтрате может и не быть [34].

Иногда выявить плазматические клетки бывает затруднительно, в этом случае рекомендуют проводить иммуногистохимическое исследование на определение Syndecan-1 — протеогликана, находящегося на поверхности плазматических клеток и кератиноцитов. Выясняя необходимость обнаружения Syndecan-1 с целью повышения диагностической точности, авторы [35] пришли к выводу, что дополнительное определение данного маркера улуч-

шает диагностику ХЭ на 35%, а также может служить критерием излеченности при его отсутствии после проведенного курса антибактериальной терапии [36].

К сожалению, при рутинном гистологическом исследовании биоптатов эндометрия далеко не всегда делается подробное описание клеточного состава, что может быть связано со сложностями проведения трудоемких микроскопических исследований [3].

Если говорить о диагностической ценности вышеперечисленных методов в отношении постановки диагноза ХЭ, то надо отметить, что сочетание таких манипуляций, как гистероскопия, гистологическое исследование биоптатов эндометрия и определение микробной культуры в эндометрии, обладает 75% чувствительностью и 100% специфичностью [37].

Ряд авторов при проведении иммуногистохимического анализа биоптата эндометрия считают целесообразным выявлять наличие антигенов вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр, а также показатели местного иммунитета, что может определять тактику лечения пациенток с ХЭ [12].

Е.Ю. Волкова и соавт. [38] также продемонстрировали, что иммуноморфологическая картина «тонкого» эндометрия в 67,8% случаев характеризуется признаками ХЭ [38].

Кроме того, по данным некоторых авторов, ХЭ можно подтвердить при выявлении некоторых иммуногистохимических маркеров, таких как CD68, CD138, Ki-67, а также Syndecan-1, который экспрессируется на поздних стадиях дифференцировки В-лимфоцитов и участвует в процессах неоваскуляризации, новообразования и деления клеток, возможно выявить увеличение содержания коллагена III и IV типов [39, 40].

Также проводились исследования, направленные на обнаружение у пациенток с ХЭ антител к рецепторам половых гормонов и гликоделину при иммуногистохимическом анализе [41]. В результате у 55,9% пациенток с аномальным маточным кровотечением и бесплодием с помощью комплексного клинико-морфологического обследования был обнаружен ХЭ, что явилось показанием к прегравидарной подготовке. Наиболее значимые изменения наблюдались со стороны рецепторов к прогестерону в ранние периоды фазы пролиферации и секреции. С этим и связана плохая восприимчивость эндометрия к прогестерону, что, в свою очередь, способствует развитию неполноценного эндометрия и может привести к нарушению имплантации бластоцисты.

Аналогичные результаты получены L.M. Mikhaleva et al. [42]. В ходе исследования были сделаны выводы о том, что продукция эндометриального гликоделина в пролиферативную фазу у пациенток с ХЭ может быть одним из патогенетических механизмов развития бесплодия. Кроме того, у пациенток с ХЭ было отмечено снижение количества CD4-клеток с одновременным повышением экспрессии CD8 и снижением уровня CD20. Эти изменения эндометрия следует учитывать при прегравидарной подготовке пациенток с ХЭ.

Н.А. Гомболевская и соавт. [32] выделили наиболее важные молекулярно-генетические маркеры воспалительного процесса при ХЭ. Было установлено, что экспрессия генов иммунного ответа в эндометрии зависит от фазы менструального цикла и наличия воспаления, это подтвердили результаты других исследований [41]. При хроническом эндометрите и лимфоидной инфильтрации стромы эндометрия

оказалась повышена экспрессия провоспалительных цитокинов. Склерозирование сосудов и фиброз стромы эндометрия сопровождаются более выраженными изменениями цитокинового каскада [32]. Данные факты были подтверждены С. Tortorella et al. [43], которые также выявили молекулярно-генетические маркеры, ассоциированные с хроническим эндометритом.

W.J. Wang et al. [44] указали на то, что экспрессия IL-17 была достоверно выше у пациенток с ХЭ по сравнению с группой сравнения, в то время как экспрессия IL-10 и TGF β была достоверно ниже. Более того, экспрессия белка аутофагии (LC3II) оказалась повышена, в то время как экспрессия mTORC1 была нарушена.

Результаты другой работы [45] также подтверждают необходимость проведения иммуногистохимического исследования, которое позволяет достоверно выявить наличие хронического воспаления в эндометрии и степень его выраженности путем определения лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK-клеток CD56⁺ и CD16⁺, лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации HLA-DR⁺ II класса, и лимфоцитов CD20⁺. Повышение содержания иммунокомпетентных клеток в эндометрии указывает на длительный воспалительный процесс. Кроме определения маркеров иммунокомпетентных клеток эндометрия, при ХЭ также возможно проведение иммуногистохимического исследования рецепторов к прогестерону и эстрогенам, к маркерам Ki67, Apoptin, EGF, VEGF, TGF α , коллагену III и IV типов [45].

В исследовании [46] у пациенток с ХЭ иммуногистохимическим методом оценивали количество пиноподий, рецепторов, инфекционных агентов, CD138, CD20, CD8, CD4, CD56, HLA-DRII, реакцией обратной транскрипции и полимеразной цепной реакцией определяли экспрессию TLR4, TLR2, HBD1, TNF α , методом иммуноферментного анализа — уровень HNP1–3. После этого был назначен 20-дневный курс цитокинотерапии. Оказалось, что после терапии в 1,3 раза возросло число пиноподий, в 1,6 раза снизилось выявление CD138, в 1,4 раза — CD20. Содержание T-хелперов выросло в 1,7 раза, HLA-DRII — в 1,5 раза, в 1,3 раза снизилась экспрессия гена TLR2, в 1,5 раза возросла экспрессия гена TLR4, в 1,2 раза — TNF α , в 2,1 раза — HBD1 и в 1,57 раза — HNP1–3. То есть иммуногистохимический анализ помогает не только в выявлении признаков хронического воспаления в эндометрии и постановке диагноза, но и в подборе адекватного патогенетического лечения, направленного на устранение воспалительного процесса и восстановление нормальной архитектоники эндометрия [46].

Что касается необходимости определения уровня маркеров системного воспаления, то оказалось, что определение в периферической крови таких показателей, как адипонектин, С-реактивный белок, лептин и IL-6, общие иммуноглобулины, антитела к щитовидной железе, антифосфолипидные антитела, не является значимым в постановке диагноза ХЭ [47]. Y. Li et al. [48] оценивали уровень периферических иммунных клеток, цитокинов, цитотоксичность NK-клеток и содержание иммунных клеток в эндометрии у пациенток с привычным невынашиванием с ХЭ и без ХЭ [48]. При ХЭ отмечена повышенная инфильтрация эндометрия иммунными клетками, что и приводит к снижению восприимчивости эндометрия и развитию привычного невынашивания.

В литературе имеются данные об определении α_2 -микроглобулина в менструальной крови с целью улучшения

и упрощения диагностики ХЭ [49]. Однако оказалось, что снижение количества α_2 -микроглобулина в менструальной крови характерно как для пациенток с ХЭ, так и для женщин с недостаточностью лютеиновой фазы. То есть при обнаружении низких показателей данного маркера можно говорить о наличии у пациентки ХЭ только при условии исключения у нее недостаточности лютеиновой фазы. Данная методика относится к неинвазивным и может быть использована для последующей оценки эффективности лечения рассматриваемой патологии [49].

В работе [27] предложен диагностический алгоритм, который включает УЗИ органов малого таза, оценку доплерометрических показателей, анализ микробиоты эндометрия, применение диагностической гистероскопии с последующим проведением морфологической оценки биоптата из полости матки и определение рецептивности эндометрия, включая определение ER α , PR, p53, bcl-2, CD56⁺, LIF, LIF-R, CD138⁺ при проведении иммуногистохимического анализа. Показано, что разработанный алгоритм диагностических мероприятий у пациенток с ХЭ и привычным невынашиванием беременности позволит с точностью 92,5% диагностировать нарушения рецептивности эндометрия, что в свою очередь поможет выработать алгоритм ведения данных пациенток [27].

Очевидно, что при ХЭ взаимодействие бактерий с микроокружением эндометрия способствует изменению популяции лейкоцитов, продукции цитокинов и факторов роста, которые негативно влияют на рецептивность эндометрия. Однако на сегодняшний день сохраняет актуальность стандартизация критериев гистопатологической диагностики и методики иммуногистохимии [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеемость ХЭ высока, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении данного заболевания. Частота наступления беременности после лечения ХЭ остается низкой. На сегодняшний день сохраняется необходимость подготовки эндометрия к имплантации эмбриона, особенно у женщин с ХЭ и неудачными исходами лечения методом ЭКО в анамнезе. В связи с этим актуальной остается задача по разработке эффективных методов диагностики ХЭ, включая иммуногистохимический анализ биоптатов эндометрия, и внедрение этих методов в алгоритм обследования пациенток с ХЭ. Исследование не только морфологической картины, но и субпопуляционного состава лимфоцитов эндометрия повышает эффективность диагностики ХЭ, что позволяет выбрать оптимальную лечебную тактику у пациенток с нарушениями репродуктивной функции при ХЭ.

Литература

1. Клинический протокол диагностики и лечения. Хронические воспалительные болезни матки. 2015.
2. Унанян А.Л., Коссович Ю.М. Современные подходы к лечению больных с хроническим эндометритом. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2016;3(3):141–146. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148.
3. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K. et al. Chronic endometritis and infertility. Clin Exp Reprod Med. 2016;43(4):185–192. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
4. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. Am J Reprod Immunol. 2018;79(1). DOI: 10.1111/aji.12782.

5. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451–1456. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.
6. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности. *Акушерство и гинекология.* 2013;10:17–22.
7. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий.* 2013;1:1–11.
8. Simon C. Introduction: do microbes in the female reproductive function matter? *Fertil Steril.* 2018;110(3):325–326. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.041.
9. Фатеева Н.В., Перетяко Л.П. Морфофункциональные критерии несостоятельности эндометрия при привычном невынашивании беременности на фоне хронического эндометрита. *Медицина: теория и практика.* 2019;4(S):564–565.
10. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
11. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y. et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One.* 2014;9(2):e88354. DOI: 10.1371/journal.pone.0088354.
12. Колмык В.А., Насыров Р.А., Кутушева Г.Ф. Сравнительный анализ иммуногистохимического и хромато-масс-спектрометрического исследований в диагностике этиологического фактора хронического эндометрита. *Медицина: теория и практика.* 2019;4(S):267–268.
13. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Вынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА; 2011.
14. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(5). DOI: 10.1111/aji.12719.
15. Volodarsky-Perel A., Badeghiesh A., Shrem G. et al. Chronic endometritis in fertile and infertile women who underwent hysteroscopic polypectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):1112–1118. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.017.
16. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.
17. Долгушина В.Ф., Курносенко И.В., Спиридонова К.С., Хитрова М.Н. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода у женщин с хроническим эндометритом в анамнезе. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2016;1:91–93.
18. Блесманович А.Е., Алехина А.Г., Петров Ю.А. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины. *Главный врач Юга России.* 2019;2(66):46–51.
19. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013;5:21–27.
20. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(5):530–538. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.05.018.
21. Титченко Ю.П., Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С. Применение ультразвуковых методов исследования в оценке состояния эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(1):55–58.
22. Демидов В.Н., Иванова Н.А. Применение эхографии для диагностики и профилактики послеродовых осложнений. *Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.* 1994;10:36–45.
23. Pinto V., Matteo M., Tinelli R. et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015;103(4):1049–1052. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.
24. Атилла С., Степанькова Е.А., Сичинава Л.Г. Допплерометрия маточного кровотока в диагностике послеродового эндометрита. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2002;2:32–35.
25. Братчикова О.А., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. Ультразвуковая диагностика послеродового эндометрита. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2014;10(1):65–69.
26. Чечнева М.А., Титченко Ю.П., Реброва Т.В. и др. Новые подходы к ранней диагностике послеродового эндометрита. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2020;20(1):68–72.
27. Мелкозерова О.А., Башмакова Н.В., Глухов Э.Ю. и др. Эффект ультразвуковой кавитации в восстановлении эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом после прерывания регрессирующей беременности. *Практическая медицина.* 2015;86(1):25–32.
28. Makarov O.G., Likhachov V.K., Taranovska O.O. et al. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosis. *Wiad Lek.* 2018;71(9):1719–1721. PMID: 30737929.
29. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Петрова О.В. Эластография сдвиговой волной в оценке эндометрия и миометрия у здоровых женщин репродуктивного возраста. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2015;5:51–56.
30. Wozniak S., Czuczwar P., Szkodziak P. et al. Elastography for predicting preterm delivery in patients with short cervical length at 18–22 weeks of gestation: a prospective observational study. *Ginekol Pol.* 2015;86(6):442–447. DOI: 10.17772/gp/2401.
31. Czeyda-Pommersheim F., Kalb B., Costello J. et al. MRI in pelvic inflammatory disease: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(3):935–950. DOI: 10.1007/s00261-016-1004-4.
32. Гомболевская Н.А., Бурменская О.В., Демура Т.А. и др. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите. *Акушерство и гинекология.* 2013;11:35–40.
33. Song D., Li T.C., Zhang Y. et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772–779. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.
34. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.
35. Kannar V., Lingaiah H.K., Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *J Lab Physicians.* 2012;4(2):69–73. DOI: 10.4103/0974-2727.105584.
36. Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1000–1003. DOI: 10.5858/2004-128-1000-RSIAIT.
37. Moreno I., Codoner F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
38. Волкова Е.Ю., Силантьева Е.С., Серов В.Н. и др. Влияние физиотерапии на гемодинамику матки у женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким эндометрием». *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2012;12(3):50–54.
39. Chen Y., Liu L., Luo Y. et al. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(1):74–79. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.09.022.
40. Lax S.F. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Pathologie.* 2016;37(6):521–525. DOI: 10.1007/s00292-016-0237-x.
41. Савельева Г.М., Михалев С.А., Конопляников А.Г. и др. Хронический эндометрит — показание для прегравидарной подготовки. *Клиническая практика.* 2018;9(2):36–41.
42. Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A. et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkh Patol.* 2017;79(6):22–29. DOI: 10.17116/patol201779622-29.
43. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M.V. et al. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2014;101(1):242–247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.
44. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q. et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9.
45. Ковалева Ю.В. Роль иммуногистохимии в диагностике хронического эндометрита у больных с нарушениями репродуктивной функции. *Новая наука: от идеи к результату.* 2016;3-2(72):22–24.
46. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология.* 2019;5:125–132. DOI: 10.18565/aig.2019.5.125-132.
47. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *J Reprod Immunol.* 2016;75(6):672–677. DOI: 10.1111/aji.12508.

48. Li Y., Yu S., Huang C. et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril.* 2020;113(1):187–196. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001.

49. Taranovska O.O., Likhachov V.K., Dobrovolska L.M. et al. Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravid preparation. *Wiad Lek.* 2019;72(1):64–67. PMID: 30796864.

50. Russell P., Sacks G., Tremellen K., Gee A. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges. *Pathology.* 2013;45(4):393–401. DOI: 10.1097/PAT.0b013e328361429b.

References

1. Clinical protocol of diagnosis and treatment. Chronic inflammatory diseases of the uterus. 2015 (in Russ.).

2. Unanyan A.L., Kossovich Y.M. Modern approaches to the management of patients with chronic endometritis. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology. 2016;3(3):141–148 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-141-148.

3. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K. et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(4):185–192. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.

4. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol.* 2018;79(1). DOI: 10.1111/aji.12782.

5. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451–1456. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.

6. Tabolova V.K., Korneeva I.E. The influence of chronic endometritis on the outcomes of assisted reproductive technology programs: morphofunctional and molecular genetic features. *Obstetrics and gynecology.* 2013;10:17–22 (in Russ.).

7. Ovcharuk E.A. Chronic autoimmune endometritis as one of the main causes of reproductive dysfunction (literature review). *Bulletin of New Medical Technologies.* 2013;1:1–11 (in Russ.).

8. Simon C. Introduction: do microbes in the female reproductive function matter? *Fertil Steril.* 2018;110(3):325–326. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.041.

9. Fateeva N.V., Peretyatko L.P. Morpho-functional criteria for the failure of the endometrium in the usual miscarriage of pregnancy against the background of chronic endometritis. *Medicine: theory and practice.* 2019;4(S):564–565 (in Russ.).

10. Suhiih G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Manual. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).

11. Takebayashi A., Kimura F., Kishi Y. et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One.* 2014;9(2):e88354. DOI: 10.1371/journal.pone.0088354.

12. Kolmyk V.A., Nasrov R.A., Kutusheva G.F. Comparative analysis of immunohistochemical and chromatography-mass-spectrometric studies in the diagnosis of the etiological factor of chronic endometritis. *Medicine: theory and practice.* 2019;4(S):267–268 (in Russ.).

13. Sidel'nikova V.M., Suhiih G.T. Miscarriage of pregnancy: A guide for practicing doctors. Moscow: MIA; 2011 (in Russ.).

14. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(5). DOI: 10.1111/aji.12719.

15. Volodarsky-Perel A., Badeghiesh A., Shrem G. et al. Chronic endometritis in fertile and infertile women who underwent hysteroscopic polypectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):1112–1118. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.08.017.

16. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.

17. Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V., Spiridonova K.S., Hitrova M.N. Features of the course of pregnancy, childbirth, and the postpartum period in women with a history of chronic endometritis. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin.* 2016;1:91–93 (in Russ.).

18. Blesmanovich A.E., Alekhina A.G., Petrov Yu.A. Chronic endometritis and reproductive health of woman. Chief Doctor of the South of Russia. 2019;2(66):46–51 (in Russ.).

19. Zarochenceva N.V., Arshakyan A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Yu.P. Chronic endometritis: etiology, clinic, diagnosis, treatment. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2013;5:21–27 (in Russ.).

20. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online.* 2013;27(5):530–538. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.05.018.

21. Titchenko Yu.P., Zarochenceva N.V., Arshakyan A.K., Men'shikova N.S. The use of ultrasound methods in the assessment of the endometrial condition in patients with chronic endometritis and miscarriage. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2014;14(1):55–58 (in Russ.).

22. Demidov V.N., Ivanova N.A. The use of echography for the diagnosis and prevention of postpartum complications. *Ultrasound diagnostics in obstetrics, gynecology and pediatrics.* 1994;10:36–45 (in Russ.).

23. Pinto V., Matteo M., Tinelli R. et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2015;103(4):1049–1052. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.007.

24. Atilla S., Stepan'kova E.A., Sichinava L.G. Dopplerometry of uterine blood flow in the diagnosis of postpartum endometritis. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2002;2:32–35 (in Russ.).

25. Bratchikova O.A., Chekhonackaya M.L., Yannaeva N.E. Ultrasound diagnosis of postpartum endometritis. *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2014;10(1):65–69 (in Russ.).

26. Chechneva M.A., Titchenko Yu.P., Rebrova T.V. et al. New approaches to the early diagnosis of postpartum endometritis. *Russian Bulletin of the Obstetrician-gynecologist.* 2020;20(1):68–72 (in Russ.).

27. Melkozerova O.A., Bashmakova N.V., Gluhov E.Yu. et al. The effect of ultrasonic cavitation in the restoration of the endometrium in patients with chronic endometritis after the termination of a regressing pregnancy. *Practical medicine.* 2015;86(1):25–32 (in Russ.).

28. Makarov O.G., Likhachov V.K., Taranovska O.O. et al. Role of uterine blood flow disturbances in the development of late gestosis. *Wiad Lek.* 2018;71(9):1719–1721. PMID: 30737929.

29. Diomidova V.N., Zaharova O.V., Petrova O.V. Shear wave elastography in the assessment of the endometrium and myometrium in healthy women of reproductive age. *Ultrasound and functional diagnostics.* 2015;5:51–56 (in Russ.).

30. Wozniak S., Czuczwar P., Szkodziak P. et al. Elastography for predicting preterm delivery in patients with short cervical length at 18–22 weeks of gestation: a prospective observational study. *Ginekol Pol.* 2015;86(6):442–447. DOI: 10.17772/gp/2401.

31. Czeyda-Pommersheim F., Kalb B., Costello J. et al. MRI in pelvic inflammatory disease: a pictorial review. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(3):935–950. DOI: 10.1007/s00261-016-1004-4.

32. Gombolevskaya N.A., Burmenskaya O.V., Demura T.A. et al. Evaluation of cytokine gene mRNA expression in the endometrium in chronic endometritis. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;11:35–40 (in Russ.).

33. Song D., Li T.C., Zhang Y. et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772–779. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.12.007.

34. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951–960. DOI: 10.1111/jog.13937.

35. Kannar V., Lingaiah H.K., Sunita V. Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding. *J Lab Physicians.* 2012;4(2):69–73. DOI: 10.4103/0974-2727.105584.

36. Bayer-Garner I.B., Nickell J.A., Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(9):1000–1003. DOI: 10.5858/2004-128-1000-RSIAIT.

37. Moreno I., Codoner F.M., Vilella F. et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):684–703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.

38. Volkova E.Yu., Silant'eva E.S., Serov V.N. et al. The effect of physical therapy on the hemodynamics of the uterus in women with impaired reproductive function and "thin endometrium". *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist.* 2012;12(3):50–54 (in Russ.).

39. Chen Y., Liu L., Luo Y. et al. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(1):74–79. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.09.022.

40. Lax S.F. Endometritis: Rare disease with clinical importance? *Pathologie.* 2016;37(6):521–525. DOI: 10.1007/s00292-016-0237-x.

41. Savel'eva G.M., Mihalev S.A., Konoplyannikov A.G. et al. Chronic endometritis is an indication for pregravidar preparation. *Clinical practice*. 2018;9(2):36–41 (in Russ.).
42. Mikhaleva L.M., Boltovskaya M.N., Mikhalev S.A. et al. Endometrial dysfunction caused by chronic endometritis: clinical and morphological aspects. *Arkh Patol*. 2017;79(6):22–29. DOI: 10.17116/patol201779622-29.
43. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M.V. et al. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014;101(1):242–247. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.
44. Wang W.J., Zhang H., Chen Z.Q. et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9.
45. Kovaleva Yu.V. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of chronic endometritis in patients with impaired reproductive function. *New science: from idea to result*. 2016;3–2(72):22–24 (in Russ.).
46. Dobrohotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I. et al. Modeling of local expression of innate immunity factors in patients with chronic endometritis and infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;5:125–132. DOI: 10.18565/aig.2019.5.125-132 (in Russ.).
47. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T. et al. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis. *J Reprod Immunol*. 2016;75(6):672–677. DOI: 10.1111/aji.12508.
48. Li Y., Yu S., Huang C. et al. Evaluation of peripheral and uterine immune status of chronic endometritis in patients with recurrent reproductive failure. *Fertil Steril*. 2020;113(1):187–196. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.001.
49. Taranovska O.O., Likhachov V.K., Dobrovolska L.M. et al. Possibility for non-invasive diagnosis of chronic endometritis in women at risk during pregravidar preparation. *Wiad Lek*. 2019;72(1):64–67. PMID: 30796864.
50. Russell P., Sacks G., Tremellen K., Gee A. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges. *Pathology*. 2013;45(4):393–401. DOI: 10.1097/PAT.0b013e328361429b.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шамилова Айшат Магомедовна — старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4194-4094.

Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Боровкова Екатерина Игоревна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2539-4638.

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: ilijina@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 04.07.2021.

Поступила после рецензирования 27.07.2021.

Принята в печать 19.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Aishat M. Shamilova — senior lab assistant 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 0000-0003-4194-4094.

Irina Yu. Il'ina — Dr. Sc. (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.

Ekaterina I. Borovkova — Dr. Sc. (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 0000-0002-2539-4638.

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (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 0000-0002-7830-2290.

Contact information: Irina Yu. Il'ina, e-mail: ilijina@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 04.07.2021.

Revised 27.07.2021.

Accepted 19.08.2021.

Современное решение проблемы вагинальной сухости

Т.В. Тазина¹, А.В. Князева², Т.В. Бебнева^{3,4}

¹ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

²ГБУ РО «ОКБ», Рязань, Россия

³ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

⁴ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ежегодно отмечается увеличение в популяции доли женщин пери- и постменопаузального возраста. Гормональные изменения, присущие данной возрастной категории женщин, характеризуются прежде всего гипоэстрогенией и большим многообразием клинических проявлений, таких как сухость влагалища, раздражение, зуд, болезненность, жжение, диспареуния, частое мочеиспускание. Указанные симптомы могут отмечаться у женщин любого возраста, хотя чаще всего возникают в постменопаузальном периоде. В значительной степени снижает качество жизни в постменопаузе генитоуринарный менопаузальный синдром. Частью его является вульвовагинальная атрофия, определяющая только изменения слизистой вульвы и влагалища. Проблема атрофических изменений вульвы и влагалища встречается при различных состояниях и в репродуктивном возрасте. Вопросы коррекции вульвовагинальной атрофии у женщин разных возрастных групп актуальны для практикующих врачей. В данной статье описаны современные подходы к ведению женщин с вульвовагинальной атрофией в различные возрастные периоды, сделан акцент на связи вагинальной сухости со снижением как общего качества жизни, так и сексуального, а также проведен анализ негормональных средств для топического применения, предназначенных для решения данной проблемы. Знание современных, в том числе международных, подходов к решению проблемы вагинальной сухости важно для клинической практики акушера-гинеколога.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: генитоуринарный менопаузальный синдром, вульвовагинальная атрофия, лубриканты, увлажняющие средства для влагалища.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тазина Т.В., Князева А.В., Бебнева Т.В. Современное решение проблемы вагинальной сухости. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):250–253. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253.

Current management of vaginal dryness

T.V. Tazina¹, A.V. Knyazeva², T.V. Bebneva^{3,4}

¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital, Ryazan, Russian Federation

³Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

⁴National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The proportion of women of perimenopausal and postmenopausal age increases every year. Hormonal changes which are typical for these women are characterized by hypoestrogenism and a great diversity of clinical signs, e.g., vaginal dryness, irritation, itching, pain, burning, dyspareunia, and frequent urination. These symptoms occur at any age but are more common in postmenopausal women. Genitourinary syndrome of menopause (GSM) significantly reduces the quality of life of postmenopausal women. Among GSM presentations, vulvovaginal atrophy affects only vulvar and vaginal mucosa. Managing vulvovaginal atrophy in women of various ages is an important issue of gynecological practice. This paper describes current approaches to the treatment for vulvovaginal atrophy in women of various ages with a special focus on the association between vaginal dryness and the reduction of both general and sexual quality of life. In particular, non-hormonal topical medications are discussed. Knowing current (including international) approaches to address vaginal dryness are important for obstetrical gynecological practice.

KEYWORDS: genitourinary syndrome of menopause, vulvovaginal atrophy, lubricants, vaginal moisturizers.

FOR CITATION: Tazina T.V., Knyazeva A.V., Bebneva T.V. Current management of vaginal dryness. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):250–253 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253.

ВВЕДЕНИЕ

В России, согласно демографическим прогнозам Росстата, ожидаемая продолжительность жизни женщин увеличивается из года в год [1], что ставит перед клиницистами непростую задачу — внедрить стратегии, которые позволят пациенткам приблизиться к балансу общей продолжительности жизни и продолжительности качественной жизни.

Среди всех составляющих качества жизни женщин отдельного внимания заслуживают аспекты сексуального здоровья, которые способствуют общему ощущению жизненного тонуса и физического благополучия как в репродуктивном, так и в зрелом возрасте.

Сексуальность для женщин зрелого возраста находится за рамками репродукции, при этом на первый план выходит потребность не столько в сексуальном удовлетворении, сколько в релаксации и взаимоотношениях с партнером. Поэтому данный аспект жизни пациенток в пери- и постменопаузе зависит от ряда факторов и жизненных обстоятельств, прежде всего от наличия и физической состоятельности самого партнера, а также от того, имеются ли нарушения партнерских отношений — фактор негативного влияния на сексуальную функцию. Помимо психологических и поведенческих паттернов, важны общее настроение, полноценный сон, социальная активность и востребованность, отсутствие тревожной и соматовегетативной симптоматики [2].

Причины вагинальной сухости ГЕНИТОУРИНАРНЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ И ВУЛЬВАГИНАЛЬНАЯ АТРОФИЯ

Гормональные изменения, присущие женщинам в постменопаузе, представлены прежде всего гипоэстрогенией и большим многообразием клинических проявлений. Вторым по частоте после вазомоторных симптомов, наиболее продолжительным и резко снижающим качество жизни в постменопаузе является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС).

Симптомы ГУМС отмечаются у 40–57% женщин в постменопаузе. К симптомам ГУМС относятся сухость влагалища (27–55%), жжение и зуд (18%), диспареуния (33–41%), дискомфорт и кровянистые выделения при половом акте, учащенное, болезненное мочеиспускание, недержание мочи, а также повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям органов малого таза, что значительно ухудшает состояние здоровья, негативно влияет на общее и сексуальное качество жизни [3–5]. У 41% женщин в возрасте 50–79 лет наблюдается хотя бы одно из вышеперечисленных проявлений ГУМС [6, 7].

Развитие ГУМС связано прежде всего с возникновением вульвовагинальной атрофии (ВВА), характеризующейся определенными изменениями слизистой влагалища и вульвы и связанной с ее анатомическими и физиологическими особенностями. Стенку влагалища образуют мышечная и слизистая оболочки. Вокруг мышечного слоя влагалищной стенки расположена клетчатка, в которой проходят кровеносные, лимфатические сосуды и нервы. Мышечная оболочка, состоящая из двух слоев мышц — наружного продольного и внутреннего кругового, с помощью собственной пластинки плотно сращена со слизистой оболочкой, представленной неороговевающим многослойным плоским эпителием.

Многослойный плоский эпителий, тонкий, практически бесцветный, без сосудов, способен к постоянному обновлению и состоит из 4 слоев клеток. Базальный слой, расположенный на базальной мембране, является резервным, состоит из одного ряда небольших клеток с базофильным ядром, занимающим большую часть клетки, а клеточная мембрана содержит рецепторы, чувствительные к концентрации половых гормонов в крови. За счет этих клеток происходит постоянное обновление эпителия. Парабазальный слой, состоящий из одного или двух рядов клеток с крупными ядрами, обладает высокой митотической активностью и также обеспечивает рост и регенерацию многослойного плоского эпителия, участвуя в его дифференцировке и созревании. Цитоплазма клеток базального и парабазального слоев не содержит гликогена, в отличие от последующих слоев, названных промежуточным, внутренняя среда которого особенно нагружена полисахаридом, и поверхностным, содержащим еще и кератин. Эти слои представлены несколькими рядами уплощенных крупных клеток с мелкими ядрами, теряющими хроматин по мере приближения к поверхности, демонстрируя митотическую инертность и высокую дифференцировку. Наличие в клетках верхних слоев эпителия кератина и гликогена обуславливает основную его функцию — защитную.

При снижении выработки эстрогенов яичниками прекращается митотическая активность базального и парабазального слоев влагалищного эпителия и, соответственно, пролиферация вышележащих слоев [8]. Вследствие этого исчезает гликоген — источник энергии для регенерации и кератинизации эпителия влагалища и питательная среда

для лактобактерий, которые расщепляют его до молочной кислоты, поддерживающей оптимальные (3,7–4,5) значения pH влагалища, наиболее приемлемые для жизнедеятельности резидентной и губительные для аллохтонной микрофлоры вагины [9].

Таким образом, многослойный плоский эпителий влагалища очень чувствителен к уровню эстрогенов: их низкий уровень способствует уменьшению клеток эпителия в размере, снижает способность промежуточного слоя к синтезу гликогена, сокращая количество лактобактерий и повышая уровень pH и делая эпителий влагалища уязвимым к инфекции и травматизации, что закономерно снижает сексуальную функцию женщины и вносит вклад в развитие диспареунии.

Дефицит эстрогенов вносит изменения в обмен коллагена I и III типов, эластана, способствуя их деструктуризации, вследствие чего влагалище утрачивает свою складчатость, эластичность и растяжимость, развивается опущение стенок влагалища. При сниженном кровоснабжении слизистой влагалища на фоне гипоэстрогении уменьшается трансудация жидкости из кровеносных и лимфатических сосудов влагалищной стенки, что, в свою очередь, ведет к сухости во влагалище [10].

ВАГИНАЛЬНАЯ СУХОСТЬ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

Нужно помнить, что гипоэстрогения характерна не только для климактерического периода. Она встречается у женщин в разных ситуациях: в репродуктивном возрасте после родов, на фоне физиологической гиперпролактинемии во время лактации, при хирургической менопаузе в любом возрасте, в ходе терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, при наступлении преждевременной недостаточности яичников вследствие генетических или аутоиммунных причин либо под действием химиотерапии или радиации, а также при лечении по поводу рака молочной железы. При ряде этих состояний имеются медицинские противопоказания для назначения гормонотерапии с целью коррекции гипоэстрогенного состояния.

Кроме того, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), набирающие за счет надежности, удобства и высокой безопасности популярность, особенно среди молодых женщин, могут вызывать неблагоприятные побочные эффекты в виде атрофических изменений слизистой влагалища [11]. Обусловлено это входящими в состав КОК компонентами: эстрогеном и прогестагеном. Прогестагенный компонент по механизму отрицательной обратной связи подавляет секрецию лютеинизирующего гормона в передней доле гипофиза, вызывая прежде всего обратимую блокаду овуляции в яичнике. Эстроген по такому же принципу препятствует выбросу фолликулостимулирующего гормона из аденогипофиза, тем самым потенцируя контрацептивный эффект прогестагена, и предотвращает развитие доминантного фолликула. Соответственно, при использовании КОК, во-первых, не происходит циклических колебаний уровня эстрадиола, а, во-вторых, выработка эстрогенов снижается настолько, что уровень эстрадиола в плазме крови соответствует ранней пролиферативной фазе менструального цикла женщины репродуктивного возраста [11].

Клинические проявления побочных эффектов со стороны половых органов, как правило, имеют временный характер, не требуют отмены препарата, но, вызывая диспареунию, безусловно, снижают качество жизни пациенток.

ЛЕЧЕНИЕ ВАГИНАЛЬНОЙ СУХОСТИ

Несмотря на выраженность и специфичность проявлений ВВА, пациентки любого возраста часто избегают обсуждения подобных симптомов с врачом, а женщины, перешагнувшие менопаузу, считают такие проявления возрастной нормой. Поэтому гинекологам амбулаторного звена крайне важно не только очень тактично выявлять вышеперечисленные симптомы у женщин при развитии гипоэстрогении в любом возрасте или на фоне применения лекарственных препаратов, способствующих развитию подобных проявлений, но и активно назначать соответствующее лечение.

В 2020 г. опубликованы обновленные рекомендации Северо-Американского общества по менопаузе (North American Menopause Society) по лечению ГУМС [12]. Согласно этим рекомендациям, помимо проведения скрининга урогенитальных проявлений, необходимо проводить лечение данной патологии с целью облегчения симптомов. Выбор терапии зависит от тяжести симптомов, эффективности и безопасности лечения для конкретной пациентки, а также ее предпочтений. Рекомендацией первой линии терапии для женщин с ВВА легкой степени тяжести является применение при половой активности негормональных лубрикантов и регулярное использование вагинальных увлажнителей длительного действия. В случае развития средней или тяжелой степени тяжести ВВА показаны к применению низкие дозы вагинальных эстрогенов, вагинальный дигидроэпиандростерон, системная терапия эстрогенами и оспемифеном.

Негормональные увлажняющие средства и лубриканты отпускаются в аптеках без рецепта и доступны для пациентов.

Лубриканты в основном используются только для облегчения трения во время полового акта. Среди них выделяют средства на водной, силиконовой и масляной основе.

Увлажняющие кремы являются биоадгезивным продуктом, используемым на постоянной основе с регулярностью 2–3 раза в неделю, независимо от времени сексуальной активности. Эффективность этих средств проверена в нескольких клинических исследованиях. Так, например, использование увлажняющего крема или геля для влагалища продемонстрировало не только длительность их эффекта в отношении сухости, но и трофическое действие [13]. В пилотном исследовании при изучении действия увлажняющих гелей для уменьшения симптоматики ВВА в послеродовом периоде, менопаузе, а также у пациенток с рецидивирующими вульвовагинитами продемонстрированы эффективность и безопасность гелей. У пациенток улучшалось сексуальное здоровье и уменьшалась выраженность атрофии. Увлажняющие гели не имеют противопоказаний, поскольку их применение не сопровождается системными или локальными побочными эффектами и является хорошей альтернативой в случаях невозможности использования гормональных препаратов [14], а также для временного облегчения вагинальной сухости, например при дебюте приема КОК.

При этом смазки на водной основе имеют ряд преимуществ перед силиконовыми, что продемонстрировано в двойном слепом проспективном ежедневном дневниковом исследовании [15]. Достоинство первых связано с меньшим количеством генитальных симптомов по сравнению со вторыми. Использование лубриканта на водной (в отличие от применения средств на силиконовой) основе было связано с более высокими оценками сексуального удовольствия и удовлетворения при половом контакте. Кроме того, исследование продемонстрировало отсутствие отрицательного

влияния на вагинальный эпителий и связывание с рецепторами влагалища.

При необходимости постоянного применения увлажняющего средства для влагалища предпочтение следует отдавать тем продуктам, которые в своем составе содержат компоненты, обеспечивающие дополнительные свойства. Таким примером может служить увлажняющий гель-смазка Durex Naturals с натуральным составом без красителей и ароматизаторов и дополнительно содержащий молочную кислоту. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение вагинального геля, содержащего молочную кислоту, способствует уменьшению сухости влагалища и диспареунии, поддержанию кислой pH и увеличению индекса созревания влагалищного эпителия [16].

Все эти данные необходимо учитывать при рекомендации подобных средств пациенткам с ВВА в репродуктивном возрасте, когда противопоказаны даже локальные гормональные препараты или нет показаний к применению гормональных препаратов, и необходимо поддерживать кислую среду во влагалище.

Кроме того, интимный гель-смазка Durex Naturals удобен при использовании за счет достаточно жидкой консистенции, он не липкий и не маслянистый, имеет нейтральный аромат, совместим с презервативами, что немаловажно не только в репродуктивном периоде, но и по его завершении, поскольку, по данным ВОЗ, до 59 лет еще возможно возникновение спонтанной овуляции и наступление беременности [17].

На сегодняшний день нет опубликованных сведений о раздражающем потенциале безрецептурных вагинальных смазок и увлажняющих средств. В связи с этим следует предупреждать женщин о необходимости предварительного тестирования этих продуктов на небольшом участке кожи в течение 24 ч, прежде чем использовать их интравагинально [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема ВВА актуальна как для женщин с естественной менопаузой, так и для пациенток репродуктивного возраста с отягощенным анамнезом, с ВВА, влияющей на сексуальное здоровье, которое базируется не только на позитивном подходе к сексуальности, но и на возможности безопасного и безболезненного секса. Решению этой проблемы необходимо уделять должное внимание и применять эффективные и безопасные средства, к которым прежде всего относятся негормональные средства местного действия.

Благодарность

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

Acknowledgement

The technical edition is supported by Reckitt.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. Росстат. М.; 2019.
2. Кибрик Н.Д., Ягубов М.И., Кан И.Ю. Некоторые аспекты психопатологии сексуальных дисфункций. *Consilium Medicum*. 2019;21(7):25–27. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190434.
3. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16(3):305–312. DOI: 10.3109/13697137.2012.756466.

4. Griebling T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19:630–635. DOI: 10.1097/gme.0b013e31823b8983.
5. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M. et al. Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes (VIVA) survey — Canadian cohort. *Menopause Int*. 2013;19(1):20–27. DOI: 10.1258/mi.2012.012034.
6. Pastore L.M., Carter R.A., Hulka B.S., Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas*. 2004;49(4):292–303. DOI: 10.1016/j.maturitas.2004.06.019.
7. Сычева Е.Г., Аполихина И.А. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами. Акушерство и гинекология. 2015;4:75–79.
8. Castelo-Branco C., Cancelo M.J., Villero J. et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005;52(Suppl 1):S46–52. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.06.014.
9. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. Монография. 3-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
10. Балан В.Е., Ковалева Л.А. Комплексное лечение урогенитальной атрофии и рецидивирующих инфекций мочевых путей в постменопаузе. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013;2:18.
11. Прилепская В.Н., ред. Руководство по контрацепции. М.: МЕДпресс-информ; 2010.
12. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(Issue 9):976–992. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609.
13. Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151–161. DOI: 10.3109/13697137.2015.1124259.
14. Maniglio P., Ricciardi E., Meli F. et al. A pilot study of soft gel technology: a new vaginal device to improve the symptomatology of vulvovaginal atrophy in post-partum, menopause and in patients with recurrent vulvovaginitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(14):6035–6044. DOI: 10.26355/eurrev_201907_18416.
15. Herbenick D., Reece M., Hensel D. et al. Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. *J Sex Med*. 2011;8(1):202–212. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x.
16. Lee Y.K., Chung H.H., Kim J.W. et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):922–927. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182118790.
17. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте. Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015.

References

1. Healthcare in Russia. 2019: Statistical collection. Rosstat. М.; 2019 (in Russ.).
2. Kibrik N.D., Yagubov M.I., Kan I.Yu. Some aspects of the psychopathology of sexual dysfunctions *Consilium Medicum*. 2019;21(7):25–27 (in Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190434.
3. Sinha A., Ewies A.A. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric*. 2013;16(3):305–312. DOI: 10.3109/13697137.2012.756466.
4. Griebling T.L., Liao Z., Smith P.G. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19:630–635. DOI: 10.1097/gme.0b013e31823b8983.
5. Frank S.M., Ziegler C., Kokot-Kierepa M. et al. Vaginal Health: Insights, Views and Attitudes (VIVA) survey — Canadian cohort. *Menopause Int*. 2013;19(1):20–27. DOI: 10.1258/mi.2012.012034.
6. Pastore L.M., Carter R.A., Hulka B.S., Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas*. 2004;49(4):292–303. DOI: 10.1016/j.maturitas.2004.06.019.
7. Sycheva E.G., Apolikhina I.A. Correction of estrogen-deficient states in women with urogenital disorders. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;4:75–79 (in Russ.).
8. Castelo-Branco C., Cancelo M.J., Villero J. et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas*. 2005;52(Suppl 1):S46–52. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.06.014.
9. Rogovskaya S.I. Practical colposcopy. Monograph. 3rd ed., Rev., Add. М.: GEOTAR-Media; 2012 (in Russ.).
10. Балан В.Е., Ковалева Л.А. Complex treatment of urogenital atrophy and recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. Effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2013;2:18 (in Russ.).
11. Прилепская В.Н., ed. Manual on contraception. М.: MEDpress-inform, 2010 (in Russ.).
12. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(Issue 9):976–992. DOI: 10.1097/GME.0000000000001609.
13. Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151–161. DOI: 10.3109/13697137.2015.1124259.

14. Maniglio P., Ricciardi E., Meli F. et al. A pilot study of soft gel technology: a new vaginal device to improve the symptomatology of vulvovaginal atrophy in post-partum, menopause and in patients with recurrent vulvovaginitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(14):6035–6044. DOI: 10.26355/eurrev_201907_18416.
15. Herbenick D., Reece M., Hensel D., Sanders S., Jozkowski K., Fortenberry J.D. Association of lubricant use with women's sexual pleasure, sexual satisfaction, and genital symptoms: a prospective daily diary study. *J Sex Med*. 2011;8(1):202–212. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.02067.x.
16. Lee Y.K., Chung H.H., Kim J.W. et al. Vaginal pH-balanced gel for the control of atrophic vaginitis among breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):922–927. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182118790.
17. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of women in adulthood. Clinical guidelines (treatment protocol). М.; 2015 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тазина Татьяна Викторовна — к.м.н., доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0003-1029-0390.

Князева Алла Викторовна — заведующая гинекологическим отделением ГБУ РО «ОКБ»; 390039, Россия, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а; ORCID iD 0000-0003-3436-1843.

Бибнева Тамара Николаевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников ФГАУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 117036, Россия, г. Москва, ул. Д. Ульянова, д. 11; ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

Контактная информация: Тазина Татьяна Викторовна, e-mail: tazina@inbox.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 19.07.2021.

Поступила после рецензирования 02.08.2021.

Принята в печать 16.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana V. Tazina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Surgery, Obstetrics, & Gynecology, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1029-0390.

Alla V. Knyazeva — Head of Gynecological Department, Regional Clinical Hospital; 1Z, Internatsional'naya str., Ryazan, 390039, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3436-1843.

Tamara N. Bibneva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, & Reproductive Medicine of the Faculty of the Advanced Training of Health Care Workers, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; physician of the National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitriy Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

Contact information: Tatyana V. Tazina, e-mail: tazina@inbox.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 19.07.2021.

Revised 02.08.2021.

Accepted 16.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-254-259

Возможности транскраниальной доплерографии в диагностике и прогнозе течения синдрома двигательных нарушений у детей в восстановительном периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии

К.А. Пуголовкин, Е.А. Ефимова, Е.А. Домбровская, И.Ю. Платонова, А.А. Соловьев

ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить состояние мозгового кровообращения в бассейне основной артерии (ОА) у детей с синдромом двигательных нарушений (СДН) и задержкой моторного развития (ЗМР) в позднем восстановительном периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии и определить его значение для объективизации клинических данных и динамической оценки реабилитации.

Материал и методы: было обследовано 28 детей (средний возраст 1 год 7 мес.) с СДН с темповой ЗМР в результате перенесенного гипоксически-ишемического поражения ЦНС перинатального периода, без нижнего парапареза и признаков аномалий Виллизиева круга по данным доплерографии. Допплерографические исследования проводили через субокципитальный доступ в сроки от 3 мес. до 8 мес. с интервалом 3–4 мес. Оценивали параметры кровотока по ОА: индекс периферического сопротивления (RI) и среднюю скорость кровотока (Vm). Ретроспективно дети были разделены на 3 группы по степени ЗМР (легкая, средняя, тяжелая) и срокам овладения навыками самостоятельной ходьбы. Сравнивали средние величины в каждой группе, превышение или снижение относительно интервала референсных значений для данной возрастной группы.

Результаты исследования: выявлена зависимость степени ЗМР и сроков прогнозируемого приобретения функции самостоятельной ходьбы от величин RI и Vm. Диагностически значимым для ранжирования детей по тяжести состояния был показатель RI, величина отклонения которого от референсного интервала соответствовала степени ЗМР. Изолированное повышение Vm при нормальных показателях RI регистрировали у детей с ЗМР за 1–3 мес. до овладения навыками самостоятельной ходьбы, такой вариант кровотока является переходным в период клинического улучшения у части детей.

Выводы: получен комплекс инструментальных данных, позволяющий охарактеризовать каждую степень ЗМР в зависимости от величины отклонения RI от нормы в бассейне ОА. Выявлена последовательность изменений показателей церебрального кровотока, совпадающая с динамикой клинического течения: нормализация величины RI с последующим постепенным восстановлением скоростных показателей кровотока.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром двигательных нарушений, задержка моторного развития, транскраниальная доплерография, основная артерия, индекс периферического сопротивления RI, средняя скорость кровотока Vm.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Пуголовкин К.А., Ефимова Е.А., Домбровская Е.А. и др. Возможности транскраниальной доплерографии в диагностике и прогнозе течения синдрома двигательных нарушений у детей в восстановительном периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):254–259. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-254-259.

Transcranial Doppler ultrasound is a diagnostic and predicting tool for movement disorders in children after hypoxic ischemic encephalopathy

K.A. Pugolovkin, E.A. Efimova, E.A. Dombrovskaya, I.Yu. Platonova, A.A. Solov'ev

Research Practical Center for Children's Psychoneurology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim: to assess brain circulation in the regions supplied by the basilar artery (BA) in children with movement disorders and motor skill delay in the late rehabilitative period after hypoxic ischemic encephalopathy and its importance for the objectivity of clinical data and evaluation of rehabilitative effect.

Patients and Methods: 28 children (mean age one year seven months) with movement disorders and motor skill delay (after hypoxic ischemic CNS lesion in the perinatal period) without lower extremity paraparesis or Willis circle abnormalities (by Doppler ultrasound) were examined. Doppler ultrasound was performed using the suboccipital approach at 3–8 months with 3–4-month intervals. The parameters of blood flow in BA, i.e., resistivity index (RI) and mean blood flow velocity (Vm), were measured. Retrospectively, children were divided into three groups based on motor skill delay severity (mild, moderate, or severe) and time for standing unaided to walking. Mean values in the groups and relative deviations (increase/decrease) from reference values in a given age group were compared.

Results: motor skill delay severity and predicting time for standing unaided to walking correlated with RI and Vm. RI was a diagnostically valuable parameter whose reference values differed from motor skill delay severity. Isolated increase in Vm and normal RI were reported in children with motor skill delay 1–3 months before standing unaided to walking. This type of blood circulation is a transitional one during clinical improvement in some children.

Conclusions: a set of instrumental data allow for describing motor skill delay severity depending on RI deviations from normal values in the regions supplied by BA. The sequence of brain circulation parameter changes is in line with the clinical course, e.g., RI normalization and further gradual recovery of blood flow velocity.

KEYWORDS: movement disorders, motor skill delay, Transcranial Doppler ultrasound, basilar artery, resistivity index RI, mean blood flow velocity Vm.

FOR CITATION: Pugolovkin K.A., Efimova E.A., Dombrovskaya E.A. et al. Transcranial Doppler ultrasound is a diagnostic and predicting tool for movement disorders in children after hypoxic ischemic encephalopathy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):254–259 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-254-259.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром двигательных нарушений (СДН) является одним из синдромов восстановительного периода гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), который, в зависимости от патогенеза, локализации и объема повреждения мозговой ткани, проявляется умеренными и тяжелыми отклонениями мышечного тонуса, формирования позы, движений и моторных навыков [1]. Восстановительный период болезней центральной нервной системы перинатального периода обозначен в пределах от 1 мес. до 12 мес., для недоношенных детей сроки продлеваются до 24 мес. Концепция восстановительного периода подразумевает определенную временную условность, теоретически он не может закончиться, если дефект остается после указанного срока [2].

С позиций семиотики наиболее частыми проявлениями СДН являются синдромы пирамидной и экстрапирамидной недостаточности, нарушения статики, локомоции, часто в сочетании с нарушениями высших корковых функций. Двигательные нарушения по вариантам клинического течения могут быть как стойкими (органическими) и проявляться формами церебрального паралича, так и преходящими (транзиторными) в виде темповой задержки формирования функции контроля позы, вертикализации и самостоятельной ходьбы. О наличии и выраженности СДН церебрального происхождения целесообразно судить после 56–60 нед. постменструального возраста [3].

Традиционно в нашей стране задержка психомоторного развития рассматривается в рамках единого синдрома, однако в зарубежных неврологических школах задержка моторного развития (motor delay) рассматривается независимо от задержки интеллектуального развития (mental retardation). Для задержки моторного развития (ЗМР) нет строгого определения, и обычно под этим термином понимают временное отставание формирования двигательных навыков более чем на 30% по моторному коэффициенту (motor quotient). Постановка диагноза ЗМР основывается на трех основных параметрах: развитии моторных навыков, данных классического неврологического осмотра и признаках неврологической и моторной зрелости [4].

В остром периоде ГИЭ с целью точной оценки степени повреждения головного мозга проводится инструментальная диагностика топики и патоморфологии поражения с применением КТ, МРТ, ЭЭГ и вызванных потенциалов. В восстановительном/резидуальном периоде, когда этиология и патогенез поражения известны и уже не являются основными целями лечения, акцент медицинской помощи смещается в сторону проведения реабилитации, а инструментальные исследования отходят на второй план. Традиционно оценка эффективности лечения и реабилитации проводится клиническими методами с применением разнообразных шкал психомоторного развития (шкала

Л.Т. Журба, календарный метод профессора В.П. Зыкова, шкалы Bayley, Griffiths, Denver, шкала неврологического осмотра младенцев Хаммерсмита и т. п.) [2].

В повседневной практике возникает потребность в дополнительных критериях эффективности реабилитации для решения вопроса о целесообразности модификации лечебных мероприятий. Для такой цели доступен метод транскраниальной доплерографии (ТКДГ) основной артерии (ОА). Принято считать, что данный метод особенно информативен при окклюзионных поражениях церебральных сосудов. В неонатологии для оценки мозгового кровотока в остром периоде ГИЭ диагностическая ценность доплерографии невелика. Это обусловлено тем, что показатели зависят от фазовых изменений кровотока после родов и фактора гипоксии. Другими словами, интерпретация осложняется тем, что нелегко отличить физиологические фазовые изменения кровотока в послеродовом адаптационном периоде от заведомо патологических признаков потери ауторегуляции [5].

В настоящее время ТКДГ занимает определенное место в ряду методов инструментальной диагностики перинатальной патологии. Так, в остром периоде ГИЭ с помощью ТКДГ выявляют изменения мозгового кровотока, характеризующие дезадаптацию глубоко недоношенных детей, оценивают степень флуктуации мозгового кровотока при снижении индекса резистентности и скорости венозного кровотока [6]. Определены различия мозгового кровотока у доношенных и недоношенных детей, сформулированы прогностические признаки [7]. Выявлено, что на протяжении нескольких месяцев жизни у недоношенных детей церебральный кровоток характеризуется высокой резистентностью сосудов и интенсивным увеличением скорости в передней мозговой артерии и ОА. Наиболее информативными показателями являются индекс резистентности Пурселло (RI) и пульсаторный индекс. Отмечено, что при легкой форме ГИЭ показатели мозгового кровотока быстро восстанавливаются, а при тяжелых формах имеют разнонаправленные отклонения в остром и раннем восстановительном периодах [8, 9].

В раннем восстановительном периоде ГИЭ можно судить о динамике восстановления тонуса сосудистого русла. Индекс резистентности возвращается в пределы 0,65–0,69, что имеет существенное прогностическое значение. По этой фазе можно предположить стойкое резидуальное изменение регуляции тонуса артериального сосудистого русла, если RI остается сниженным (менее 0,65) [10].

В отдаленном периоде при формировании синдрома детского церебрального паралича (ДЦП) выделяются доплерографические паттерны стенозирования магистральных артерий, шунтирования, остаточного кровотока, затрудненной перфузии, эмболии, ангиодистонии по гипотоническому типу, дистальной вазоконстрикции или атонии, венозной дисциркуляции. Показатели крово-

тока в вертебро-базиллярной системе характеризуются значительным повышением тонуса, вторичным недостатком кровотока по позвоночным артериям и по ОА [11].

У детей раннего возраста с церебральной ишемией перинатального периода также проводился анализ линейных скоростей кровотока — выявлялись выраженные признаки ангиодистонии [12]. Однако в доступной нам литературе не обнаружено работ, посвященных ТКДГ как методу инструментального определения степени ЗМР и динамической оценки параметров церебрального кровотока у таких детей на последующих этапах позднего восстановительного периода ГИЭ.

В отношении тяжелых последствий ГИЭ 2–3-й степени — стойких (органических) клинических форм (различные формы гидроцефалии, тяжелые органические формы нарушения психического развития, тяжелые формы нарушений моторного развития в виде ДЦП, симптоматические формы эпилепсии) диагностический и лечебный алгоритм, а также реабилитационный прогноз представляются вполне очевидными. Однако что касается последствий менее тяжелых вариантов ГИЭ, формирующих транзиторные клинические формы, то здесь дать реабилитационный прогноз, определить степень компенсации и сроки приобретения детьми моторных навыков становится для врача трудной задачей. Понятно, что в данном случае патологическую постуральную активность можно расценивать как переходную фазу перед полным восстановлением функции, но именно в этом периоде труднее всего установить грань нормы и патологии [13].

Удобство применения доплерографии ОА в раннем и младшем детском возрасте обусловлено относительно короткой продолжительностью исследования (локация в одной позиции, одной артерии) и, соответственно, снижением вероятности двигательных артефактов, что позитивно сказывается на качестве результатов. Возрастные нормативы доплерографических показателей у детей раннего возраста определены нечетко, в связи с чем в нашей работе мы использовали референсные значения нормальных параметров мозгового кровотока, полученные при анализе 6000 клинически здоровых детей в возрасте от 1 года до 14 лет [14].

Практическая необходимость использовать в клинической работе инструментальные показатели церебральной гемодинамики обусловлена недостаточной полнотой клинической оценки динамики восстановления ребенка раннего возраста после перенесенной ГИЭ.

Цель исследования: изучить состояние мозгового кровообращения в бассейне ОА у детей с синдромом двигательных нарушений и ЗМР в позднем восстановительном периоде ГИЭ и определить его значение для объективизации клинических данных и динамической оценки реабилитации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 28 детей с СДН с темповой ЗМР в результате перенесенного гипоксически-ишемического поражения ЦНС перинатального периода (код по МКБ-10 G 93.4, G 96.8), не имеющие нижнего парапареза, а также без признаков аномалий Виллизиева круга по данным ТКДГ. Возраст детей составил 1–2 года (средний возраст 1 год 7 мес.), соотношение мальчиков и девочек 1,5:1. Степень задержки оценивали по календарному методу, предложенному профессором В.П. Зыковым [2]. Клиниче-

ское неврологическое обследование проводили по стандартным методикам.

Допплерографические исследования проводили в протяжении 3–8 мес. с интервалом 3–4 мес. Исследования выполняли на ультразвуковом аппарате «Toshiba Aplio 500» с помощью секторного датчика pst-25bt 2,5 МГц. Для исследования линейной скорости мозгового кровотока (ЛСК) использовали ультразвуковое субокципитальное окно. Проведена оценка ЛСК в ОА, анализировали следующие показатели: RI, среднюю скорость кровотока (V_m). Сравнивали средние величины в каждой группе, повышение или снижение относительно референсных значений в конкретной возрастной группе. Всего проведено 49 доплерографических исследований.

Ретроспективно дети были разделены на 3 группы по степени ЗМР и срокам овладения навыками самостоятельной ходьбы: 1-я группа ($n=12$) — легкая степень ЗМР (начало самостоятельной ходьбы отмечалось к возрасту 1 год 3 мес.); 2-я группа ($n=6$) — средняя степень ЗМР (начало ходьбы отмечалось до 1 года 6 мес.); 3-я группа ($n=10$) — тяжелая ЗМР (начало ходьбы отмечалось позже 1 года 6 мес.). Группу контроля составили 10 детей без двигательных нарушений.

Статистическую обработку проводили в программе Statistica 6.0. Для сравнения показателей использовали непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все дети основных групп имели аномальные показатели церебрального кровотока в бассейне ОА по данным ТКДГ.

Ультразвуковые синдромы представлены следующими вариантами:

- 1) изолированное повышение RI, гипертонический тип, — 5 человек, средний RI 0,65;
- 2) изолированное снижение RI, гипотонический тип, — 4 человека, средний RI 0,44;
- 3) сочетанное повышение V_m и RI, комбинированный тип, — 10 человек, средний RI 0,65, средняя V_m 66,1 см/с;
- 4) изолированное повышение V_m , гиперкинетический тип, — 9 человек, средняя V_m 58,37 см/с.

Группу контроля ($n=10$) составили дети с нормальным типом кровотока: средний RI 0,58, средняя V_m 49,7 см/с.

В группе легкой степени ЗМР количественно преобладали пациенты с высокими показателями V_m и RI (гипертонический тип и комбинированный тип), всего 58%, изолированно высокие параметры V_m отмечались в 42% случаев. Группа средней степени ЗМР характеризовалась высокими значениями показателя периферического сопротивления RI — преимущественно гипертоническим и комбинированным типом кровотока (50% и 32% соответственно). Дети с низкими значениями RI (гипотонический тип) наблюдались исключительно в группе тяжелой степени ЗМР и составили 40% от числа детей в этой группе (рис. 1).

При сравнении параметров кровотока по каждой группе ЗМР выявлены следующие особенности. Степень отклонения индекса RI от референсных значений соответствовала тяжести ЗМР. По уровню повышения RI группы легкой и средней степени ЗМР различались между собой и отличались от контрольной группы. Группа тяжелой степени ЗМР характеризовалась как повышенными, так и сниженными

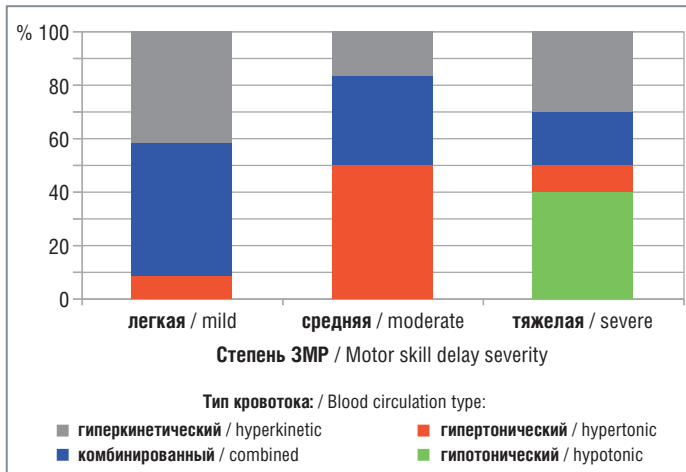


Рис. 1. Распределение типов церебрального кровотока по группам ЗМР
Fig. 1. Distribution of blood circulation types by motor skill delay groups

Таблица 1. Средние показатели RI и отклонения от нормы в группах с ЗМР
Table 1. Mean RIs and their deviations in motor skill delay groups

Степень ЗМР / Motor skill delay severity	RI _{ср} / Mean Ri	% отклонения от референсного интервала / % of deviations from reference values
Легкая (n=12) / Mild (n=12)	0,62	8,7*
Средняя (n=6) / Moderate (n=6)	0,67	17,5*,**
Тяжелая (n=10) / Severe (n=10)	0,69	0,44*.,***,***,*** 19,3 -13,7*.,***,***

Примечание. Для группы тяжелой степени ЗМР отдельно вычислены средние значения RI среди высоких и низких показателей периферического сопротивления.
Статистическая значимость различий при $p < 0,05$: * — по сравнению с контролем, ** — по сравнению с группой легкой степени ЗМР, *** — по сравнению с группой средней степени ЗМР.

Note. In the severe motor skill delay group, individual mean RIs among high and low values are represented.
Significant differences at $p < 0,05$: *, compared to the control group; **, compared to mild motor skill delay group; ***, compared to moderate motor skill delay group.

значениями RI. Причем статистически значимые различия с детьми с легкой и средней степенью ЗМР и с контрольной группой были выявлены только при низких значениях RI. А высокие значения RI в группе тяжелой степени ЗМР отличались от значений в группах легкой и средней степени ЗМР только на уровне тенденции (табл. 1).

По уровню повышения Vm выявлена достоверная разница с контрольной группой. Различия показателей Vm между группами ЗМР находились на уровне тенденции к более высоким значениям ЛСК в группе детей с легкой степенью ЗМР (табл. 2).

Выявлена достоверная прямая зависимость между повышением RI и тяжестью ЗМР во всех трех группах ЗМР при комбинированном типе кровотока. Аналогичная прямая зависимость при гипертоническом типе кровотока наблюдалась при сравнении групп легкой и средней тяже-

сти ЗМР, тогда как при сравнении групп с тяжелой и среднетяжелой ЗМР при гипертоническом типе кровотока ее не обнаружено. Группа тяжелой ЗМР характеризовалась достоверно низкими показателями RI (гипотонический тип кровотока). Отмечена тенденция к более высоким показателям Vm (при комбинированном типе кровотока) в группе легкой степени ЗМР. Скоростные показатели кровотока при гиперкинетическом типе достоверно не отличались по группам ЗМР.

По мере приобретения с возрастом двигательных функций отмечалась нормализация доплерографических показателей кровотока в ОА. На начальном этапе клинического восстановления нормализовались значения RI (рис. 2), а у детей с исходными высокими скоростными показателями (комбинированный тип) после нормализации RI постепенно снижалась Vm.

Достоверно различались исходные показатели RI и показатели RI в динамике клинического улучшения в группах легкой и средней степени ЗМР. В группе тяжелой ЗМР достоверна нормализация низких значений RI ($p < 0,05$) (см. рис. 2).

Гиперкинетический тип кровотока являлся переходным в период клинического улучшения у 70% детей с комбинированным типом кровотока и у 22% детей с исходно аномальным RI (гипертонический и гипотонический типы). Важно отметить, что указанная динамика показателей RI и Vm предшествовала клиническому улучшению (в сроки 1–3 мес.) и сохранялась в периоде освоения нового двигательного навыка. Достоверно снижались показатели Vm в группах с легкой и средней степенью ЗМР ($p < 0,05$). В группе тяжелой степени ЗМР динамика скорости кровотока диагностически незначима (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного исследования выявлена зависимость степени ЗМР и сроков прогнозируемого приобретения функции самостоятельной ходьбы от величин RI и Vm. Диагностически значимым для ранжирования детей по тяжести состояния явился показатель RI, величина отклонения которого от референсного интервала соответствовала степени ЗМР:

- ♦ легкая степень ЗМР соответствовала повышению RI в пределах 10% (в диапазоне 0,61–0,63) относительно интервала референсных значений;
- ♦ средняя степень ЗМР соответствовала повышению RI на 11–20% (в диапазоне 0,64–0,68) относительно интервала референсных значений;
- ♦ тяжелая степень ЗМР соответствовала повышению RI более чем на 20% (0,69 и выше) относительно верхней границы либо снижению более чем на 10% (ниже 0,47) относительно нижней границы референсного интервала.

Сочетание тяжелой степени ЗМР с низкими показателями RI, выявленное в нашем исследовании, совпадает с данными литературы [10]. Сочетание высоких ЛСК и RI не имело самостоятельного значения, а динамика овладения моторными навыками зависела от уровня RI и соотносилась с той или иной степенью ЗМР. Наличие повышенных значений Vm, по нашему мнению, отражает компенсаторные механизмы на этапе процессов нормализации ауторегуляции церебрального кровотока.

Изолированное повышение ЛСК (Vm) при нормальных показателях RI (гиперкинетический тип) регистрировалось

Таблица 2. Средние показатели RI и Vm по группам ЗМР**Table 2.** Mean RIs and Vms in motor skill delay groups

Степень ЗМР Motor skill delay severity	Тип кровотока / Blood circulation type			
	гипотонический (n=4) hypotonic (n=4)	гипертонический (n=5) hypertonic (n=5)	комбинированный (n=10) combined (n=10)	гиперкинетический (n=9) hyperkinetic (n=9)
	RI	RI	RI	Vm, см/с / Vm, cm/s
Легкая / Mild	-	0,62*	0,63*	72,56*
Средняя / Moderate	-	0,67*,**	0,67*	63,3*
Тяжелая / Severe	0,44*	0,68*	0,7*	52,2*

Примечание. Статистическая значимость различий при $p < 0,05$: * — по сравнению с контролем, ** — по сравнению с группой легкой степени ЗМР.

Note. Significant differences at $p < 0,05$: *, compared to the control group; **, compared to mild motor skill delay group.

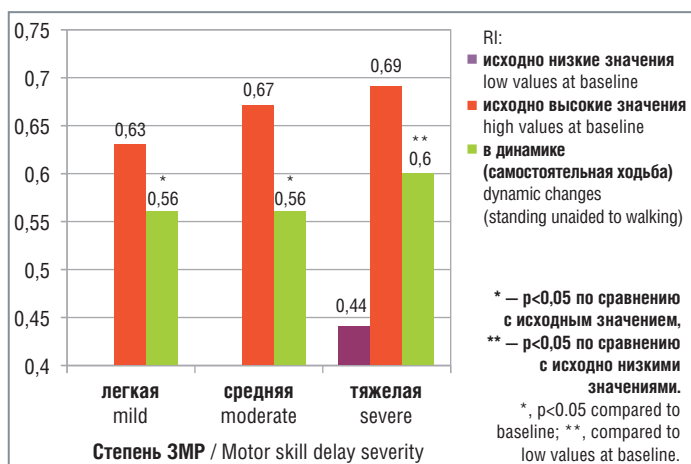


Рис. 2. Динамика среднего RI к периоду нормализации моторных функций при исходно аномальных показателях RI

Fig. 2. Changes in mean RI by the time of motor skill improvement in abnormal RIs at baseline

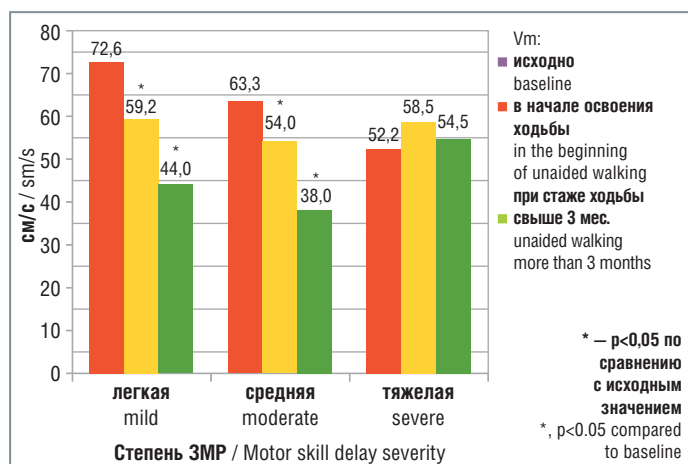


Рис. 3. Динамика средней Vm к периоду нормализации моторных функций при исходно высоких скоростных показателях кровотока

Fig. 3. Changes in mean Vms by the time of motor skill improvement in high Vms at baseline

у детей с ЗМР за 1–3 мес. до овладения навыками самостоятельной ходьбы и сохранялось после начала реализации моторной функции на протяжении 3–6 мес. с тенденцией к постепенной нормализации данного показателя. Таким образом, гиперкинетический тип церебрального кровотока является переходным в период клинического улучшения у части детей.

Основываясь на полученных данных, предполагаем, что показатели церебрального кровотока ОА можно использовать в качестве маркера степени ЗМР и объективизировать прогноз приобретения навыков ходьбы у детей с СДН и ЗМР в восстановительном периоде ГИЭ.

При динамической оценке результатов повторных ТКДГ наблюдалась следующая особенность: характеристики кровотока и прогнозируемые сроки овладения самостоятельной ходьбой не зависели от возраста ребенка в момент проведения исследования, другими словами, легкие изменения гемодинамики предполагали скорое наступление клинического улучшения даже при выраженной степени отставания ребенка. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Полнота представления о глубине дефекта при СДН и ЗМР и динамике этого состояния позволяет, с одной стороны, оптимизировать лечебный процесс,

а с другой — повлиять на вовлеченность родителей в процесс реабилитации, что безусловно отражается на их комплаентности. Немаловажное значение имеет и медико-экономический аспект лечения таких детей. Наличие в арсенале практикующего врача дополнительных методов объективизации оптимизирует лечебный и реабилитационный процесс.

2. Транскраниальную доплерографию бассейна ОА через субокципитальный доступ можно рассматривать как доступный объективный (скрининговый) метод динамической оценки тяжести двигательных нарушений и этапности формирования моторных навыков у детей младшего возраста с СДН, перенесших ГИЭ. Это обусловлено простотой локализации одной артерии при обследовании детей указанной возрастной группы с учетом их эмоциональной и поведенческой активности.
3. Определение доплерографических показателей кровотока в ОА удобно использовать в практической работе для объективизации клинико-инструментальной динамики на промежуточных этапах лечения с целью оценки необходимости коррекции реабилитационных мероприятий.
4. Получен комплекс инструментальных данных, позволяющий охарактеризовать каждую степень ЗМР в зависимости от величины отклонения RI от нормы в бассейне ОА: легкая и тяжелая степень ЗМР —

RI превышает референсный интервал в пределах 10% и на 10–20% соответственно; тяжелая степень ЗМР — превышение RI более чем на 20% или снижение более чем на 10% относительно верхней и нижней границ референсного интервала соответственно.

5. Выявлена последовательность изменений церебрального кровотока, соответствующая положительной клинической динамике: нормализация RI с последующим постепенным восстановлением скоростных показателей кровотока. Данные показатели могут быть использованы как маркеры состояния функций головного мозга, в основе которых лежит сохранность ауторегуляции церебрального кровотока.

Литература

1. Clinical Practice Guideline: Report of the Recommendations Motor Disorders. Assessment and Intervention for Young Children (0–3 years), USA, 2006.
2. Зыков П.А., ред. Лечение заболеваний нервной системы у детей. М.: Триада-Х; 2016.
3. Cioni G., Bos A., Einspieler C. et al. Early Neurological Signs in Preterm Infants with Unilateral Intraparenchymal Echodensity. *Neuropediatrics*. 2000;31:240–251.
4. Детская неврология. Выпуск 3: клинические рекомендации под ред. В.И. Гузевой. М.: ООО «МК»; 2015.
5. Scherjon S.A., Smolders-DeHaas H., Oosting H. et al. Neonatal cerebral circulation in relation to neurosonography and neurological outcome: a pulsed Doppler study. *Neuropediatrics*. 1994;25(4):208–213. DOI: 10.1055/s-2008-1073023.
6. Туликова С.А., Захарова Л.И. Особенности мозгового кровотока у глубоко недоношенных детей в динамике раннего неонатального периода. *Медицинский альманах*. 2014;2(32):111–114.
7. Зубарева Е.А., Дворяковский И.В., Зубарев А.Р., Сугак А.Б. Допплерография перинатальных поражений головного мозга. М.: Видар; 1999.
8. Сугак А.Б. Состояние церебральной гемодинамики при перинатальных энцефалопатиях у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 1999.
9. Гузева В.И., Иванов Д.О., Александрович Ю.С. Неотложная неврология новорожденных детей раннего возраста. СПб.: Спецлит; 2017.
10. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х; 2001.
11. Мутовкина Т.Г., Шорин Г.А. Состояние мозгового и внемозгового кровообращения у детей и подростков с церебральным параличом в динамике релаксационного оздоровления. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2008;19:21–25.
12. Долгих Г.Б. Особенности мозговой гемодинамики у детей раннего возраста в норме и при патологии. *Международный неврологический журнал*. 2007;1:60–66.
13. Петрухин А.С. Неврология детского возраста. М.: Медицина; 2004.
14. Абрамова М.Ф., Новоселова С.Н., Степанова И.А. Показатели нормы и особенности проведения ультразвуковых исследований брахиоцефальных сосудов у детей в возрастном аспекте. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2014;4:15–25.
9. Guzeva V.I., Ivanov D.O., Alexandrovich Yu.S. Emergency neurology of young children. SPb.: Spetslit; 2017 (in Russ.).
10. Barashnev Yu.I. Perinatal Neurology. M.: Triada-X; 2001 (in Russ.).
11. Mutovkina T.G., Shorin G.A. The state of cerebral and extracerebral circulation in children and adolescents with cerebral palsy in the dynamics of relaxation recovery. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta*. 2008;19:21–25 (in Russ.).
12. Dolgikh G.B. Features of cerebral hemodynamics in young children in health and disease. *International Neurological Journal*. 2007;1:60–66 (in Russ.).
13. Petrukhin A.S. Pediatric neurology. M.: Medicine; 2004 (in Russ.).
14. Abramova M.F., Novoselova S.N., Stepanova I.A. Indicators of norm and features of carrying out of brachiocephalic vessels researches at children in age aspect. *Children's heart and vascular diseases*. 2014;4:15–25 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пуголовкин Кирилл Анатольевич — врач-невролог 11-го отделения ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ»; 119602, Россия, г. Москва, Мичуринский пр-т, д. 74; ORCID iD 0000-0001-8781-7803.

Ефимова Екатерина Андреевна — врач функциональной диагностики 11-го отделения ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ»; 119602, Россия, г. Москва, Мичуринский пр-т, д. 74.

Домбровская Екатерина Андреевна — врач-невролог 11-го отделения ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ»; 119602, Россия, г. Москва, Мичуринский пр-т, д. 74.

Платонова Ирина Юрьевна — врач-невролог 11-го отделения ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ»; 119602, Россия, г. Москва, Мичуринский пр-т, д. 74.

Соловьев Андрей Александрович — врач-невролог, заведующий 11-м отделением ГБУЗ «НПЦ ДП ДЗМ»; 119602, Россия, г. Москва, Мичуринский пр-т, д. 74.

Контактная информация: Пуголовкин Кирилл Анатольевич, e-mail: pkirill-msk@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.04.2021.

Поступила после рецензирования 06.05.2021.

Принята в печать 01.06.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Kirill A. Pugolovkin — neurologist of 11th Department, Research Practical Center for Children's Psychoneurology; 74, Michurinskiy av., Moscow, 119602, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8781-7803.

Ekaterina A. Efimova — diagnostician of 11th Department, Research Practical Center for Children's Psychoneurology; 74, Michurinskiy av., Moscow, 119602, Russian Federation.

Ekaterina A. Dombrovskaya — neurologist of 11th Department, Research Practical Center for Children's Psychoneurology; 74, Michurinskiy av., Moscow, 119602, Russian Federation.

Irina Yu. Platonova — neurologist of 11th Department, Research Practical Center for Children's Psychoneurology; 74, Michurinskiy av., Moscow, 119602, Russian Federation.

Andrey A. Solov'ev — Head of 11th Department, Research Practical Center for Children's Psychoneurology; 74, Michurinskiy av., Moscow, 119602, Russian Federation.

Contact information: Kirill A. Pugolovkin, e-mail: pkirill-msk@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 12.04.2021.

Revised 06.05.2021.

Accepted 01.06.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-260-267

Клинические особенности антибиотик-ассоциированного синдрома у детей при различной антибактериальной терапии

Л.Б. Голден¹, А.А. Плоскирева^{2,3}, Е.В. Каннер², И.Д. Каннер⁴¹ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, Москва, Россия²ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия⁴МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установление клинических особенностей антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) и внекишечных проявлений антибиотик-ассоциированного синдрома (ААС) у детей при различной антибактериальной терапии.

Материал и методы: проспективное клиническое наблюдение проводилось в 2017–2019 гг. на базе ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ, г. Москва. Под наблюдением был 231 пациент в возрасте от 3 мес. до 13 лет. Пациенты были госпитализированы в стационар с диагнозом «внебольничная пневмония» и получали антибактериальную терапию. У всех пациентов проводилась оценка клинических проявлений ААС (развитие диареи, рвоты, диспепсии, стоматита) и внекишечных проявлений ААС в течение месяца после антибактериальной терапии. Клинические проявления ААС сравнивались в группах пациентов, получавших β-лактамы или макролиды.

Результаты исследования: в целом симптомы ААС были диагностированы у 64,5% пациентов, при этом диарейный синдром наблюдался у 25% пациентов. У пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков, характерными проявлениями поражения желудочно-кишечного тракта были: развитие диарейного синдрома, проявления диспепсии, снижение аппетита и развитие запоров. Меньшая частота клинических проявлений поражения органов пищеварения наблюдалась у пациентов, получавших ампициллин. В целом частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС у больных, в терапии которых использовались макролиды, была меньше по сравнению с таковой у пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков, при этом минимальные изменения наблюдались при лечении кларитромицином.

Заключение: ААС является одним из клинических проявлений неблагоприятного влияния антибактериальных лекарственных средств на организм человека и включает в себя не только развитие ААД, но и внекишечные симптомы. Наиболее высокий профиль безопасности в плане развития ААС наблюдается при использовании кларитромицина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотик-ассоциированная диарея, антибиотик-ассоциированный синдром, нежелательная лекарственная реакция, антибиотикотерапия, макролиды, нежелательные явления, антибиотик-ассоциированный колит.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Голден Л.Б., Плоскирева А.А., Каннер Е.В., Каннер И.Д. Клинические особенности антибиотик-ассоциированного синдрома у детей при различной антибактериальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):260–267. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-260-267.

Clinical pattern of antibiotic-associated syndrome in children receiving different antibacterial therapy

L.B. Golden¹, A.A. Ploskireva^{2,3}, E.V. Kanner², I.D. Kanner⁴¹Infectious Clinical Hospital No. 2, Moscow, Russian Federation²Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to describe the clinical pattern of antibiotic-associated diarrhea (AAD) and extraintestinal manifestations of antibiotic-associated syndrome (AAS) in children receiving different antibacterial therapy.

Patients and Methods: this prospective clinical observational study was conducted in 2017–2019. The study included 231 children aged three months to 13 years admitted for community-acquired pneumonia and received antibacterial treatment. Clinical presentations of AAS (diarrhea, vomiting, dyspepsia, stomatitis) and extraintestinal presentations of AAS were evaluated in all children within a month after antibacterial treatment. In addition, clinical presentations of AAS were compared in children who received β-lactam antibiotics or macrolides.

Results: AAS symptoms were diagnosed in 64.5% of children, while diarrhea was observed in 25%. In patients who received β-lactam antibiotics, the most common gastrointestinal (GI) signs were diarrhea, dyspepsia, loss of appetite, and constipation. In children who received ampicillin, the rate of GI signs was lower. In total, GI signs in AAS were less common in children who received macrolides compared to children who received β-lactam antibiotics. Minimal symptoms were associated with clarithromycin.

Conclusion: AAS is one of the clinical manifestations of adverse effects of antibacterials on the human organism, including AAD and extraintestinal symptoms. The highest safety profile characterizes clarithromycin in terms of AAS.

KEYWORDS: antibiotic-associated diarrhea, antibiotic-associated syndrome, adverse drug reactions, antibacterial treatment, macrolides, adverse effects, antibiotic-associated colitis.

FOR CITATION: Golden L.B., Ploskireva A.A., Kanner E.V., Kanner I.D. Clinical pattern of antibiotic-associated syndrome in children receiving different antibacterial therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):260–267 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-260-267.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время применение антибактериальных препаратов (АБП) является одним из наиболее часто рекомендуемых методов лечения большого количества инфекционных заболеваний. Однако, как и любой другой вид терапевтического вмешательства, антибиотики, наряду с несомненными положительными клиническими эффектами, могут стать причиной развития нежелательных лекарственных реакций.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) делит все нежелательные лекарственные реакции на 5 типов:

- ♦ Тип А — предсказуемые (прогнозируемые) эффекты:
 - передозировка лекарственных средств (ЛС) и первичные токсические реакции, например, при назначении в высоких дозах парацетамола у некоторых пациентов наблюдается печеночная недостаточность [1]. Печень как главный орган, в котором метаболизируются лекарства, особенно подвержена повреждающему действию медикаментов и токсинов. Гепатотоксичность в виде холестаза или гепатита чаще всего развивается на фоне приема оксациллина, амоксициллина/клавуланата, метронидазола, тетрациклинов, цефтриаксона [2];
 - отсроченные реакции и собственно побочные эффекты, например сонливость, проявляющаяся при приеме антигистаминных препаратов;
 - вторичные эффекты — антибиотик-ассоциированная диарея [2];
 - лекарственное взаимодействие, например отравление при одновременном применении таких ЛС, как теофиллин и эритромицин [3].
- ♦ Тип В — непредсказуемые (непрогнозируемые) эффекты:
 - псевдоаллергические реакции (неиммунологического характера), например на рентгеноконтрастные вещества;
 - аллергические реакции, например анафилаксия при приеме ЛС [4]. Возможны при применении любых АБП, но наиболее часто развиваются на фоне применения β-лактамов антибиотиков (чаще всего пенициллинов, в меньшей степени — цефалоспоринов), сульфаниламидов, эритромицина, стрептомицина, ванкомицина, амфотерицина В. В отличие от β-лактамов макролиды редко вызывают аллергические реакции;
 - идиосинкразия, причина которой заключается в недостаточном количестве или низкой активности ферментов. Так, при лечении хинидином, пиразолонами или АБП недостаток фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может вызвать гемолитическую анемию [5];
 - индивидуальная непереносимость — нежелательное явление, вызванное употреблением ЛС в субтерапевтических и терапевтических дозах, например появление шума в ушах после приема ацетилсалициловой кислоты [6].

- ♦ Тип С — явления «химического» характера, развивающиеся при долгом употреблении ЛС, например проявление хронической токсичности в виде кератопатии при приеме хлорохина [7].

- ♦ Тип D — отдаленное (отсроченное) нежелательное действие препарата, например синдром отмены после употребления опиатов [8].

- ♦ Тип E — неэффективность лечения непредсказуемого характера, например снижение эффективности пероральных контрацептивов при одновременном применении индукторов микросомальных ферментов печени [9].

Одним из общих нежелательных явлений для всех АБП, вне зависимости от их характеристик, способа введения и механизма действия, является антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) [10].

Согласно определению ВОЗ ААД — это 3 и более эпизодов жидкого стула, увеличение его объема, изменение консистенции, появление патологических примесей, таких как слизь, кровь на фоне приема АБП или в течение 2 мес. после окончания антибактериальной терапии [2].

На данный момент в классификации ААД выделяют две этиологические формы:

- 1) идиопатическая ААД, причиной возникновения которой на данный момент считается дисбаланс в микробиоценозе кишечника [11];
- 2) инфекционная ААД, при которой в большинстве случаев (15–30%) патологический процесс вызван бактерией *Clostridium difficile*, в более редких случаях — микроорганизмами *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella spp.*, *Candida spp.* и др. [12].

Нарушение микробиоценоза желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по своей значимости считается ведущим многофакторным патогенетическим механизмом развития ААД (рис. 1) [13], так как дестабилизация системы микробиоценоза ЖКТ не только приводит к развитию клинических проявлений нарушения пищеварения, но и запускает каскад патологических реакций, приводящих к витаминно-минеральной недостаточности, иммунологической дестабилизации, а также риску развития ААД, ассоциированной с *C. difficile* [14], связывая оба типа ААД в один патогенетический процесс.

Учитывая изложенное выше, а также современные представления о роли микробиоценоза в организме человека, можно предположить [15–18], что клинические проявления, ассоциированные с антибактериальной терапией, не ограничиваются только диарейным синдромом, а включают гораздо более широкий спектр нарушений.

Цель исследования: выявить особенности клинических проявлений синдрома, ассоциированного с применением различных антибактериальных лекарственных средств (антибиотик-ассоциированного синдрома, ААС).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2017–2019 гг. на базе ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ г. Москвы было проведено проспективное клиническое наблю-

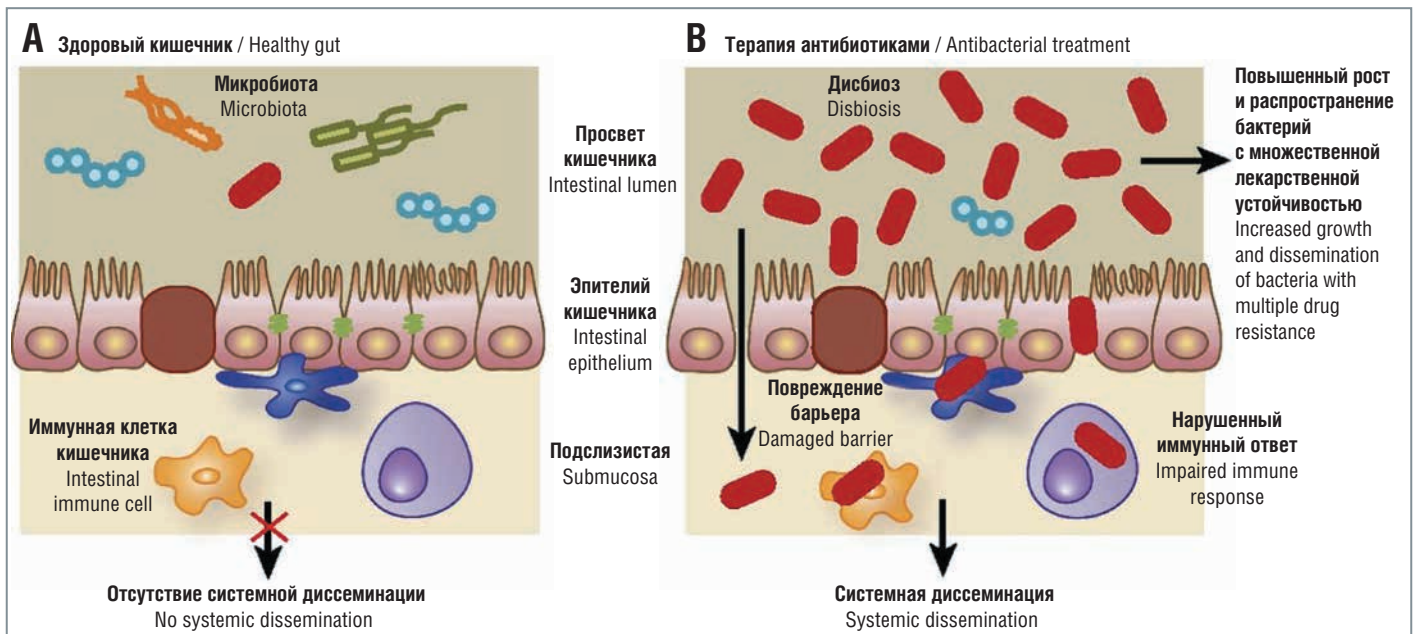


Рис. 1. Каскад патологических реакций вследствие нарушения слизистой оболочки кишечника при антибиотикотерапии [13]

Fig. 1. Cascade of pathological reactions resulted from intestinal mucosa lesion in antibacterial treatment [13]

дение за 231 пациентом в возрасте от 3 мес. до 13 лет, госпитализированным в стационар с диагнозом «внебольничная пневмония» и получавшим терапию разными АБП. Из них 165 пациентов получали β -лактамы (ампициллин ($n=50$), амоксициллин с клавулановой кислотой ($n=37$), цефалоспорины ($n=52$), сочетанную антибактериальную терапию ($n=26$)), а 66 пациентов — макролиды (кларитромицин ($n=34$), азитромицин ($n=32$)).

Пациенты включались в наблюдение при наличии показаний к назначению антибактериальной терапии и получении полного курса лечения. Помимо этого, учитывалось отсутствие в *anamnesis vitae* данных о заболеваниях и/или жалоб на расстройство органов пищеварения. Законные представители больных подписывали информированное согласие.

Отбор пациентов для клинического наблюдения осуществлялся методом сплошного скрининга. Продолжительность наблюдения за каждым пациентом составила 1 мес. Наблюдение включало в себя общеклинический осмотр в динамике, лабораторное обследование (клинический анализ крови, общий анализ мочи, установление этиологии внебольничной пневмонии бактериологическими и серологическими методами, рентгенографию органов грудной клетки, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и другие исследования по показаниям).

Установление ААС проводилось при клиническом осмотре и путем анкетирования родителей или законных представителей пациента с помощью специально разработанного опросника. Оценивалось состояние органов пищеварения (развитие диареи, рвоты, диспепсии, стоматита), кожных покровов и придатков кожи (появление сухости кожи, опрелостей, ломкости ногтей, волос и т. п.), нервной системы (развитие нарушений сна, психоэмоциональной сферы), воспалительные изменения наружных гениталий, учитывалось обострение аллергических заболеваний, развитие повторных эпизодов острых респираторных инфекций в течение месяца после антибактериальной терапии.

Статистическую обработку полученных данных проводили на основании ГОСТ Р 50779.21–96 с помощью методов вариационной статистики на компьютере с использованием лицензионных программ Microsoft Excel. Статистический анализ включал в себя оценку качественных переменных, которая проводилась путем расчета значений выборочной доли (W), ее стандартной ошибки (SE). Сравнение достоверности различий количественных и порядковых переменных между группами проводили после проверки допущений для применения параметрического многофакторного одномерного дисперсионного анализа с последующим расчетом достигнутых уровней значимости по t -критериям для связанных и несвязанных выборок или непараметрическим критериям. Различия считались достоверными при $p < 0,05$, высокодостоверными при $p < 0,01$ и $p < 0,001$, недостоверными при $p > 0,05$ [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 231 обследованного пациента симптомы ААС были установлены у 149 (64,5%).

Наиболее частыми проявлениями ААС были симптомы поражения ЖКТ, среди которых собственно ААД наблюдалась у четверти пациентов. У этих больных отмечалось изменение характера (от разжиженного до жидкого, водянистого) и увеличение частоты стула. Помимо диареи отмечались болевой синдром, развитие запоров, стоматита, ассоциированных с антибактериальной терапией (рис. 2).

Среди экстраинтестинальных проявлений ААС при оценке состояния кожных покровов и придатков кожи были выявлены сухость кожи или ее шелушение, появление опрелостей в промежности, ломкость ногтей, воспалительные изменения наружных гениталий (рис. 3).

Среди нарушений со стороны нервной системы были диагностированы только отклонения в психоэмоциональной сфере в виде повышенной раздражительности и нарушений сна, которые носили не изолированный характер, а сочетались с болевым синдромом (боли в животе)

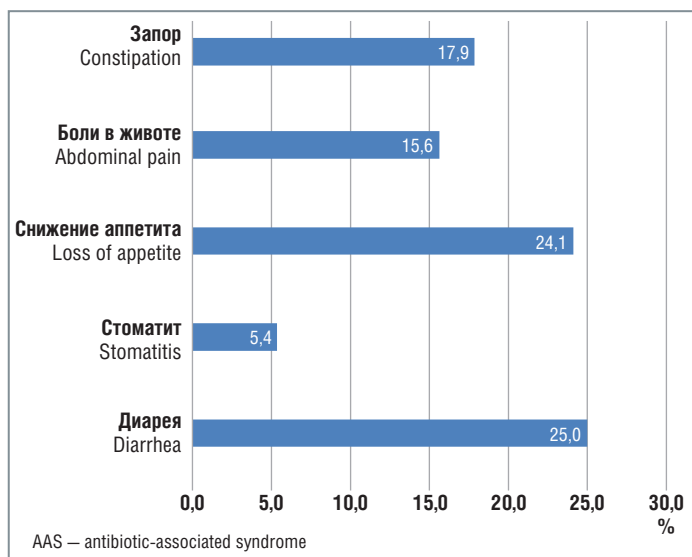


Рис. 2. Частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС (% от количества пациентов)

Fig. 2. The rate of GI manifestations in AAS (% of patients)

или диареей, что не позволяет их отнести к собственно проявлениям ААС.

Частота развития клинических проявлений ААС при проведении той или иной антибактериальной терапии была различна.

У пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков, характерными проявлениями поражения ЖКТ были развитие диарейного синдрома, диспептические проявления, снижение аппетита и развитие запоров. Меньшая частота развития клинических проявлений поражения органов пищеварения наблюдалась у пациентов, получавших ампициллин (рис. 4).

Экстраинтестинальные проявления ААС у пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков, регистрировались реже, чем поражение ЖКТ. Среди них наиболее частым симптомом было появление сухости/шелушения кожи. У пациентов, получавших ампициллин или цефалоспорины, частота развития экстраинтестинальных проявлений ААС была существенно меньше по сравнению с другими группами наблюдения (рис. 5).

В целом частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС у больных, в тера-

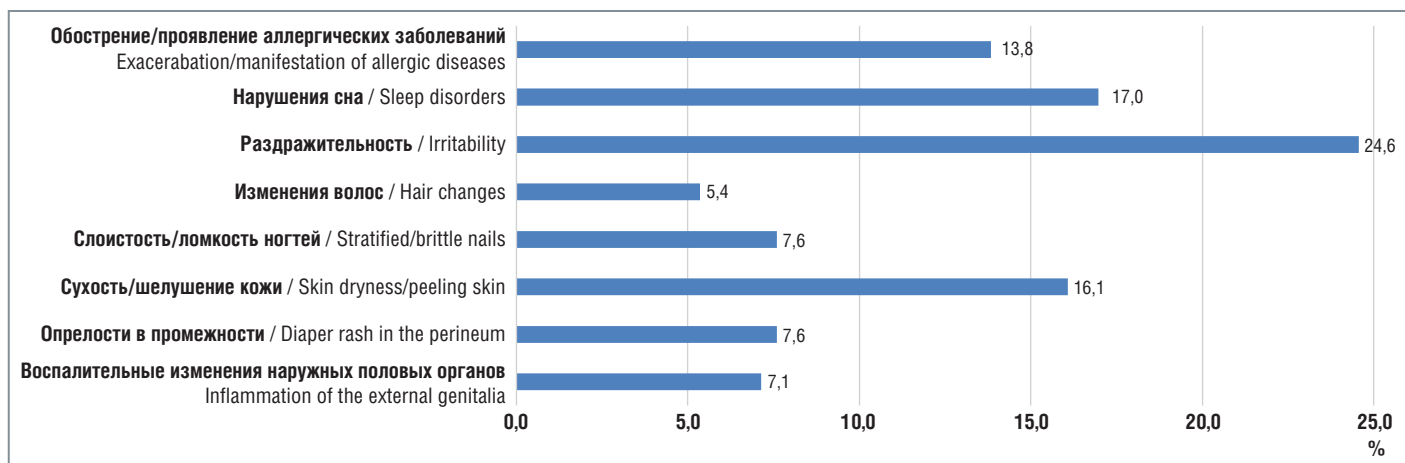


Рис. 3. Частота экстраинтестинальных проявлений ААС (% от количества пациентов)

Fig. 3. The rate of extraintestinal manifestations of AAS (% of patients)

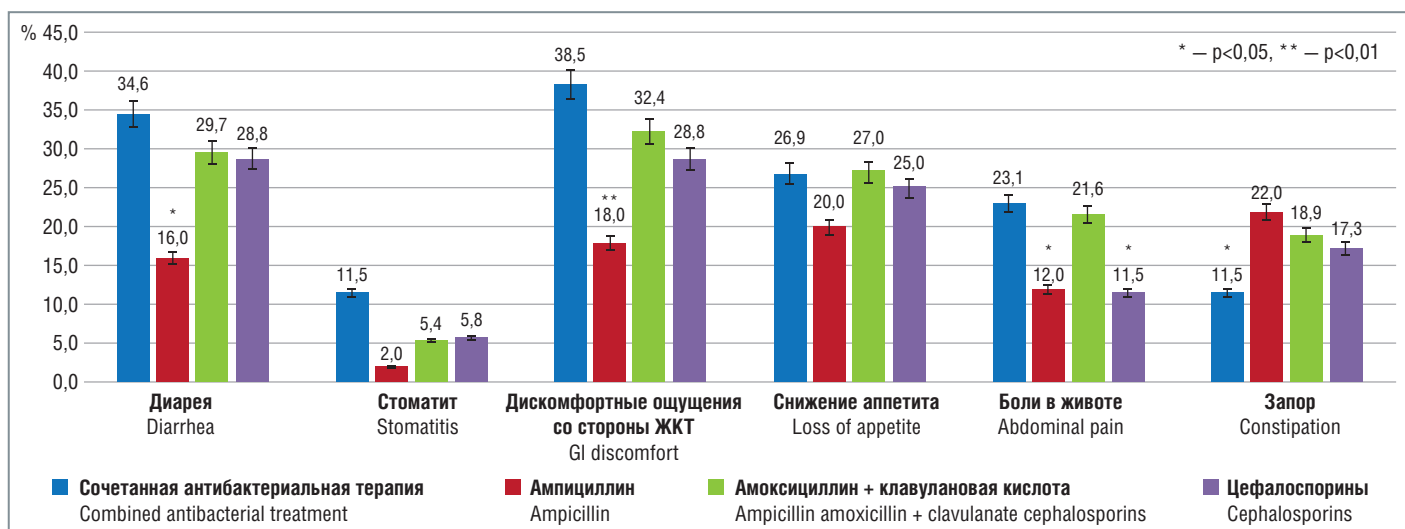


Рис. 4. Частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС у пациентов, получавших β-лактамы антибиотиков (% от количества пациентов)

Fig. 4. The rate of GI manifestations in AAS in children who received β-lactam antibiotics (% of patients)

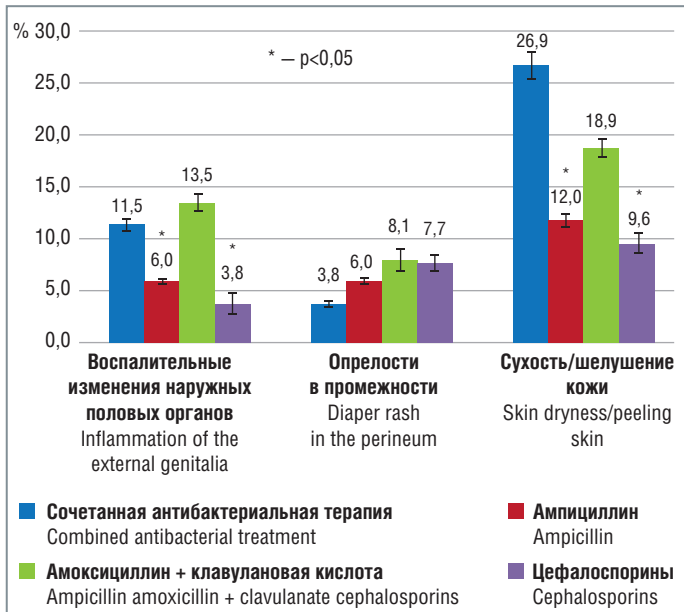


Рис. 5. Частота экстраинтестинальных проявлений ААС у пациентов, получавших β-лактамы (% от количества пациентов)

Fig. 5. The rate of extraintestinal manifestations in AAS in children who received β-lactam antibiotics (% of patients)

при которых использовались макролиды, была меньше, чем у пациентов, получавших β-лактамы. При этом лечение кларитромицином, по сравнению с азитромицином, сопровождалось значимо меньшей частотой развития симптомов поражения ЖКТ и экстраинтестинальных проявлений ААС, в частности, у таких пациентов развитие опрелостей не наблюдалось (рис. 6 и 7). Более того, результаты проведенного исследования дают возможность говорить о более высоком профиле безопасности кларитромицина по сравнению с β-лактамами антибиотиками и азитромицином.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современной научной литературе выделяют несколько наиболее распространенных вариантов клинических проявлений ААД:

1. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника — комплекс каких-либо симптомов диареи, не укладывающийся в классическое понимание ААД, в иностранных источниках данная патология описывается как «умеренное недомогание» (mild illness) [20].
2. Собственно ААД, которая клинически проявляется в виде регулярных симптомов диареи и лихорадки; при этом интоксикация, дегидратация и боли в области живота регистрируются крайне редко. Диарейный синдром и другие симптомы заболевания (если имеются) исчезают самопроизвольно через несколько дней после отмены препарата [21].
3. Псевдомембранозный колит (ПМК) характеризуется частым жидким стулом, до 15 раз в сутки, пациент жалуется на сильные схваткообразные боли в области живота, лихорадку до 40 °С. В крови регистрируется лейкоцитоз ($15 \times 10^9/\text{л}$ и более) [22], гипоальбуминемия. При эндоскопическом исследовании на слизистой оболочке толстого кишечника будут обнаруживаться выступающие

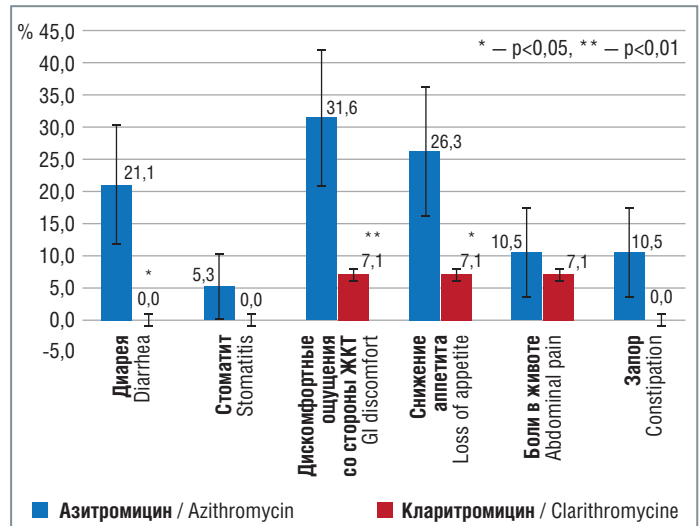


Рис. 6. Частота клинических проявлений поражения органов пищеварения при ААС у пациентов, получавших макролиды (% от количества пациентов)

Fig. 6. The rate of GI manifestations in AAS in children who received macrolides (% of patients)

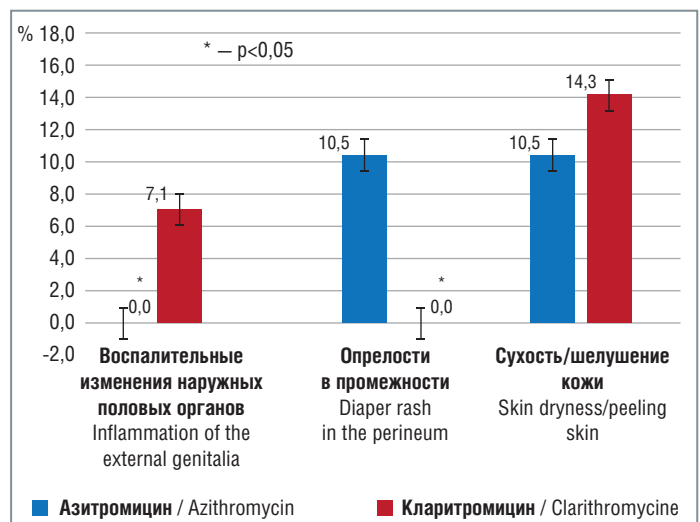


Рис. 7. Частота экстраинтестинальных проявлений ААС у пациентов, получавших макролиды (% от количества пациентов)

Fig. 7. The rate of extraintestinal manifestations in AAS in children who received macrolides (% of patients)

в просвет органа бляшки округлой формы желтого цвета диаметром не более 15 мм, при более детальном гистологическом исследовании состава этих образований в них будут обнаруживаться фибрин, слизь, эпителиальный детрит, разрушенные нейтрофилы [23]. Летальность при ПМК составляет 10–35% [24].

Обычно с инфекцией *C. difficile* ассоциировано применение таких АБП, как клиндамицин, пенициллин, фторхинолоны и цефалоспорины, но заболевание может возникнуть при применении практически любых АБП, включая ванкомицин и метронидазол [25]. Применение АБП способствует истощению комменсальной бактериальной композиции, что приводит к снижению устойчивости к колонизации, способствующей развитию инфекции *C. difficile* (рис. 8) [26].

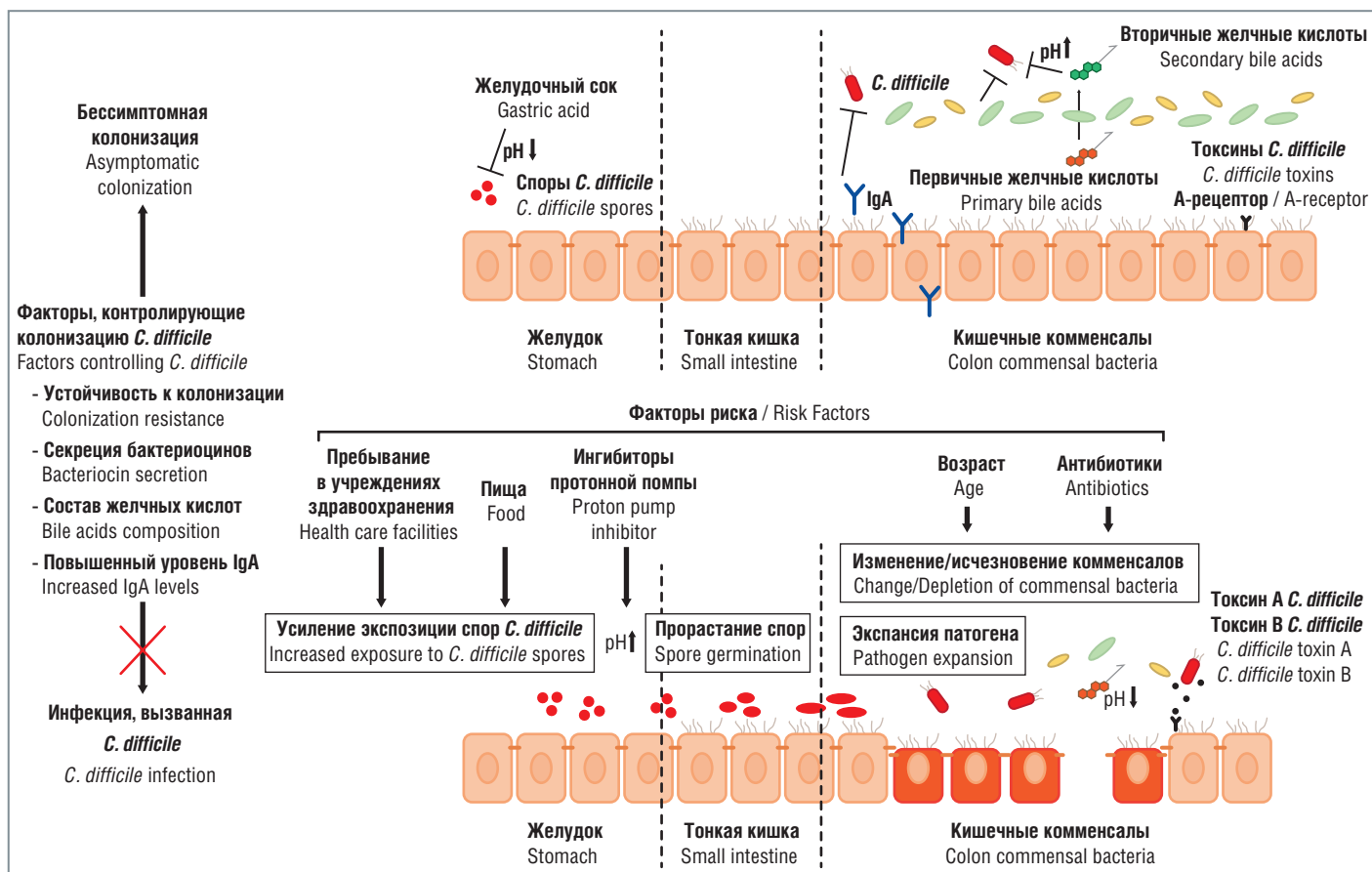


Рис. 8. Факторы, ведущие к развитию инфекции *C. difficile* [26]

Fig. 8. Factors promoting *C. difficile* infection [26]

Распространенность бессимптомной колонизации *C. difficile* варьирует в разных группах населения, достигая наибольших значений у младенцев и новорожденных [26]. Бессимптомная колонизация *C. difficile* является решающим фактором в прогрессировании патологического процесса, поскольку носители токсигенных штаммов подвергаются более высокому риску развития инфекции по сравнению с неколонизированными пациентами [27].

1. Антибиотик-ассоциированный колит (ААК) имеет такие же симптомы, как и ПМК, но они менее выражены: частота жидкого стула более 7 раз в сутки, лихорадка, умеренный лейкоцитоз и др. [28].
2. Сегментарный геморрагический колит имеет все симптомы ААК и ПМК, поэтому клинически неотличим от них, но при эндоскопическом исследовании кишечника отмечаются все признаки колита геморрагического типа [29]. Это заболевание привлекло к себе внимание в последние годы чрезмерным ростом продуцирующих цитотоксин *K. oxytoca* вследствие применения таких антибиотиков, как пенициллин и амоксициллин [30].

Частота развития ААД, по данным разных авторов, колеблется от 18% до 68% [31, 32]. С этими данными совпадают данные о частоте развития собственно ААД, полученные в ходе проведенного нами исследования.

Проведенный ранее дифференцированный анализ показал, что частота развития ААД у взрослых при применении макролидов составляет 8–16%, антибиотиков пенициллинового ряда широкого спектра — 11%, клинда-

мицина — 20–30%, цефалоспоринов — 9–43%, амоксицилина/клавуланата — 23–71% [2].

В ходе настоящего исследования было показано, что максимальная частота развития ААС наблюдалась при сочетанном назначении АБП, что объясняется большим влиянием на микробиоценоз ЖКТ. Также было показано, что развитие ААС наблюдалось с большей частотой при использовании клавулановой кислоты, это согласуется с проведенными ранее за рубежом исследованиями. Так, в исследовании М.М. Aspin et al. [33], включавшем 180 детей в возрасте от 6 мес. до 12 лет, нежелательные явления чаще возникали при применении амоксицилина/клавуланата, чем при применении кларитромицина (51% против 32% соответственно, $p=0,015$). Диарея была наиболее частым нежелательным явлением и наблюдалась у 40% и 12% пациентов из групп амоксицилина/клавуланата и кларитромицина соответственно ($p<0,001$). Также у пациентов из группы амоксицилина/клавуланата опрелости развивались чаще, чем у пациентов из группы кларитромицина (12% против 1% соответственно, $p=0,004$).

В ходе настоящего исследования было выявлено, что в педиатрической практике развитие ААС при применении кларитромицина регистрировалось значительно реже, чем во взрослой популяции.

Также в ходе данного исследования были проанализированы внекишечные проявления ААД, которые в большинстве случаев не учитываются в клинической практике. Необходимо уделить серьезное внимание таким проявлениям, включив их в понятие «антибиотик-ассоциирован-

ный синдром», который подразумевает развитие более широкого спектра клинических проявлений, ассоциированных с применением АБП, чем развитие только ААД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее часто клинические проявления ААС в педиатрической практике наблюдались при сочетанной антибактериальной терапии, а также при использовании амоксицилина с клавулановой кислотой и цефалоспоринов, реже — при терапии кларитромицином. Нежелательные явления, связанные с приемом АБП, не ограничиваются развитием диарейного синдрома, а характеризуются развитием симптомокомплекса, включающего в том числе и внекишечные проявления.

Кларитромицин сохраняет большое значение в педиатрической практике благодаря высокой эффективности при многих инфекционных заболеваниях и благоприятному профилю безопасности. Оригинальный препарат кларитромицина зарегистрирован в Российской Федерации для использования у детей в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой (250 мг и 500 мг), и гранул для приготовления суспензии для приема внутрь (125 мг (5 мл) и 250 мг (5 мл)). Пероральное применение данных препаратов не имеет возрастных ограничений, при этом детям до 12 лет рекомендуется применение суспензии, таблетки разрешены к использованию с 12-летнего возраста [34]. Кларитромицин имеет преимущества перед другими макролидами. Так, по мнению ряда авторов, кларитромицин превосходит другие макролиды по антибактериальной активности в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей: *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [35, 36]. Минимальные подавляющие концентрации кларитромицина в отношении основных возбудителей инфекций дыхательных путей в несколько раз ниже, чем у азитромицина и других макролидов [35, 36]. Благодаря особенностям фармакокинетики, короткому периоду полувыведения кларитромицин, в отличие от азитромицина, не стимулирует у бактерий рост резистентности к классу макролидов по окончании курса терапии и снижает риски рецидива инфекционного процесса [37–39]. По данным Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, в Российской Федерации резистентность бактерий к кларитромицину ниже, чем к азитромицину, что является важным преимуществом при выборе антибактериальной терапии в современной медицинской практике [40].

Литература/References

1. Мальцев С.В., Давыдова Г.М., Мансурова В.Ш. Лекарственные поражения печени у детей. Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. 2013;3(2):19–27. [Maltsev S.V., Davydova G.M., Mansurova V.Sh. Medicinal liver damage in children. International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology. 2013;3(2):19–27 (in Russ.).]
2. Максимов М.Л., Кулагина Л.Ю., Замалутдинова А.Г. и др. Клиническая фармакология антибактериальных препаратов: учеб. пособие. Под ред. проф. М.Л. Максимова. Казань: ИД «МеДДоК»; 2021. [Maksimov M.L., Kulagina L.Yu., Zamalutdinova A.G. et al. Clinical pharmacology of antibacterial drugs: a tutorial. Under ed. prof. M.L. Maximova. Kazan: Publishing House "MedDoK"; 2021 (in Russ.).]
3. Hedegaard H., Warner M., Minino A.M. Drug Overdose Deaths in the United States, 1999–2015. NCHS Data Brief. 2017;(273):1–8.

4. Trubiano J.A., Pai Mangalore R., Baey Y.W. et al. Old but not forgotten: Antibiotic allergies in General Medicine (the AGM Study). Med J Aust. 2016;204(7):273. DOI: 10.5694/mja15.01329.
5. Jose J., Rao P.G., Kamath M.S., Jimmy B. Drug safety reports on complementary and alternative medicines (ayurvedic and homeopathic medicines) by a spontaneous reporting program in a tertiary care hospital. J Altern Complement Med. 2009;15(7):793–797. DOI: 10.1089/acm.2008.0128.
6. Thompson D.F., Ramos C.L. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. Ann Pharmacother. 2017;51(2):154–162. DOI: 10.1177/1060028016669525.
7. Raizman M.B., Hamrah P., Holland E.J. et al. Drug-induced corneal epithelial changes. Surv Ophthalmol. 2017;62(3):286–301. DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.11.008.
8. Москвичев В.Г. Ургентные состояния при опийной наркомании. Лечащий врач. 2006;5:72–76. [Moskvichev V.G. Urgent states in opium addiction. Lechashchiy vrach. 2006; 5: 72–76 (in Russ.).]
9. Cheng F., Li W., Wang X. et al. Adverse drug events: Database construction and *in silico* prediction. Journal of Chemical Information and Modeling. 2013;53(4):744–752. DOI: 10.1021/ci4000079.
10. Rathish D., Wijerathne B., Bandara S. et al. Pharmacology education and antibiotic self-medication among medical students: a cross-sectional study. BMC Res Notes. 2017;10(1):337. DOI: 10.1186/s13104-017-2688-4.
11. Hensgens M.P., Dekkers O.M., Demeulemeester A. et al. Diarrhoea in general practice: when should a Clostridium difficile infection be considered? Results of a nested case-control study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(12):1067–1074. DOI: 10.1111/1469-0691.12758.
12. Croswell A., Amir E., Tegatz P. et al. Prolonged impact of antibiotics on intestinal microbial ecology and susceptibility to enteric Salmonella infection. Infect. Immun. 2009;77:2741–2753. DOI: 10.1128/IAI.00006-09.
13. Klemm E.J., Wong V.K., Dougan G. Emergence of dominant multidrug-resistant bacterial clades: Lessons from history and whole-genome sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(51):12872–12877. DOI: 10.1073/pnas.1717162115.
14. Elstner C.L., Lindsay A.N., Book L.S., Matsen J.M. Lack of relationship of Clostridium difficile to antibiotic-associated diarrhoea in children. Pediatr Inf Dis. 1983;2:364–366. DOI: 10.1097/00006454-198309000-00006.
15. Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2003;37:22–26. DOI: 10.1097/00005176-200307000-00004.
16. Baugerie L., Petit J.C. Microbial-gut interactions in health and disease. Antibiotic-associated diarrhea. Best Pract. Res Clin Gastroenterol. 2004;18:337–352. DOI: 10.1016/j.bpg.2003.10.002.
17. Clausen M.R., Bonnen H., Tvede M., Mortensen P.B. Colonic fermentation to short-chain fatty acids is decreased in antibiotic-associated diarrhea. Gastroenterology. 1991;101:1497–504. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90384-w.
18. D'Argenio V., Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. Clin Chim Acta. 2015;451(Pt A):97–102. DOI: 10.1016/j.cca.2015.01.003.
19. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [Petri A., Sabin K. Visual medical statistics. M.: GEOTAR-Media; 2010 (in Russ.).]
20. Grasberger H., Gao J., Eaton K.A. et al. 126 Intestinal Epithelial Dual Oxidase 2 Expression Induced by Gut Dysbiosis Regulates Commensal-Mucosal Homeostasis by Restricting Bacterial Translocation in the Small Intestine. Intestinal Epithelial Dual Oxidase 2 Expression Induced by Gut Dysbiosis Regulates Commensal-Mucosal Homeostasis by Restricting Bacterial Translocation in the Small Intestine. Gastroenterology. 2015;148(4):S 33. DOI: 10.1016/s0016-5085(15)30115-3.
21. Liu R., Zhang C., Hu Z. et al. A five-microRNA signature identified from genome-wide serum microRNA expression profiling serves as a fingerprint for gastric cancer diagnosis. Eur J Cancer. 2011;47(5):784–791. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.025.
22. Högenauer C., Langner C., Beubler E. et al. Klebsiella oxytoca as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. N Engl J Med. 2006;355(23):2418–2426. DOI: 10.1056/NEJMoa054765.

23. Berdichevski T., Keller N., Rahav G. et al. The impact of pseudomembrane formation on the outcome of Clostridium difficile-associated disease. *Infection*. 2013;41(5):969–977. DOI: 10.1007/s15010-013-0473-4.
24. Sailhamer E.A., Carson K., Chang Y. et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg*. 2009;144(5):433–439. DOI: 10.1001/archsurg.2009.51.
25. Ryakurel D. Pseudomembranous colitis. *J Pathol Nep*. 2019;9:1497–1501. DOI: 10.3126/jpn.v9i1.23378.
26. Schäffler H., Breitrück A. Clostridium difficile — From Colonization to Infection. *Front. Microbiol*. 2018;9:646. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00646.
27. Zacharioudakis I. M., Zervou F. N., Pliakos E. E. et al. Colonization with toxinogenic C. difficile upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:381–390. DOI: 10.1038/ajg.2015.22.
28. Becattini S., Taur Y., Pamer E.G. Antibiotic-induced changes in intestinal microbiota and disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(6):458–478. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
29. Langner C., Dorlars D., Gross C., Rüschoff J. [Acute segmental hemorrhagic antibiotic-associated colitis]. *Pathologe*. 2001;22(5):339–342. DOI: 10.1007/s002920100474.
30. Tse H., Gu Q., Sze K.H. et al. A tricyclic pyrrolobenzodiazepine produced by Klebsiella oxytoca is associated with cytotoxicity in antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *J Biol Chem*. 2017;292(47):19503–19520. DOI: 10.1074/jbc.M117.791558.
31. Haran J.P., Hayward G., Skinner S. et al. Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: risk of administering IV antibiotics. *Am J Emerg Med*. 2014;32(10):1195–1199. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.07.015.
32. Turck D., Bernet J.P., Marx J. et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(1):22–26. DOI: 10.1097/00005176-200307000-00004.
33. Aspin M.M., Hoberman A., McCarty J. et al. Comparative study of the safety and efficacy of clarithromycin and amoxicillin-clavulanate in the treatment of acute otitis media in children. *J Pediatr*. 1994;125(1):136–141. DOI: 10.1016/s0022-3476(94)70140-7.
34. Кларид® (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%20&m=tn> (дата обращения: 15.08.2021).
- [Klacid®. (Electronic resource.) URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%BB%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B4%20&m=tn> (access date: 15.08.2021) (in Russ.)].
35. Стречунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич; 1998.
- [Strachunsky L.S., Kozlov S.N. Macrolides in modern clinical practice. Smolensk: Rusich; 1998 (in Russ.)].
36. 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. DOI: 10.2147/IDR.S187226.
37. Kastner U., Guggenbichler J.P. Influence of macrolide antibiotics on promotion of resistance in the oral flora of children. *Infection*. 2001;29(5):251–256. DOI: 10.1007/s15010-001-1072-3.
38. Kastner U., Guggenbichler J.P. The influence of macrolide antibiotics on the fecal and oral flora. *Infections in Medicine*. 1998;15:17–25.
39. Солдатский Ю.Л. Возможности современных макролидов в лечении тонзиллита в детском возрасте. *Лечащий врач*. 2012;8:32–36.
- [Soldatskiy Y.L. Possibilities of modern macrolides in the treatment of tonsillitis in childhood. *Lechashchiy vrach*. 2012;8:32–36 (in Russ.)].
40. AMRmap. (Электронный ресурс.) URL: <https://amrmap.ru> (дата обращения: 15.08.2021).
- [AMRmap. (Electronic resource.) URL: <https://amrmap.ru> (access date: 15.08.2021) (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Голден Лика Борисовна — врач ГБУЗ ИКБ № 2 ДЗМ; 105275, Россия, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15.

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

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

Каннер Илья Дмитриевич — студент 4-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Контактная информация: Плоскирева Антонина Александровна, e-mail: antonina@ploskireva.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 14.07.2021.

Поступила после рецензирования 06.08.2021.

Принята в печать 31.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Lika B. Golden — doctor, Infectious Clinical Hospital No. 2, 8th str. of Sokolinoy Gory, Moscow, 105275, Russian Federation.

Antonina A. Ploskireva — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of the Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3612-1889.

Ekaterina V. Kanner — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Division of Infective Disorders, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Iliya D. Kanner — student of the 4th course, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Contact information: Antonina A. Ploskireva, e-mail: antonina@ploskireva.com.

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

There is no conflict of interests.

Received 14.07.2021.

Revised 06.08.2021.

Accepted 31.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-268-276

Вопросы своевременной диагностики дефицита лизосомной кислой липазы у детей и молодых взрослых с нарушениями липидного профиля. Мнение экспертов

М.В. Ежов¹, Е.Ю. Захарова², А.А. Авраменко^{3,4}, А.С. Алиева⁵, И.Н. Захарова⁶,
И.В. Леонтьева⁷, С.И. Малявская⁸, И.М. Османов⁹, Д.И. Садыкова¹⁰, М.Л. Столина¹¹,
Т.В. Строчкова^{7,12}

¹ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБУ «МГНЦ», Москва, Россия

³ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова, Самара, Россия

⁴ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

⁵ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

⁷ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

⁸ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Россия

⁹ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, Россия

¹⁰ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

¹¹ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, Владивосток, Россия

¹²ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) является моногенным жизнеугрожающим и прогрессирующим заболеванием, сопровождающимся нарушениями липидного профиля у подавляющего количества пациентов всех возрастов. Своевременная диагностика и раннее начало доступной в РФ патогенетической терапии данного заболевания особенно актуальны для детей и молодых взрослых, так как аномальные уровни липидов в сыворотке крови в детстве ассоциированы с дебютом и степенью тяжести атеросклероза в подростковом, молодом и зрелом возрасте. Прогноз у пациентов с ДЛКЛ без патогенетического лечения неблагоприятный. Имеются сообщения о пациентах с болезнью накопления эфиров холестерина (форма ДЛКЛ у детей и взрослых) с ранним атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, кальцификацией аорты и т. д. Ранняя диагностика ДЛКЛ затруднена ввиду длительного латентного течения заболевания, неспецифичности клинических симптомов. В декабре 2020 г. в Москве состоялся Совет экспертов при участии ведущих российских липидологов и специалистов с опытом диагностики и лечения орфанных заболеваний. Был разработан алгоритм действий по оптимизации ранней диагностики дислипидемий у детей и молодых взрослых и выявлению пациентов с ДЛКЛ среди общего числа пациентов с нарушениями липидного профиля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дефицит лизосомной кислой липазы, липидный профиль, атеросклероз, липидный центр.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ежов М.В., Захарова Е.Ю., Авраменко А.А. и др. Вопросы своевременной диагностики дефицита лизосомной кислой липазы у детей и молодых взрослых с нарушениями липидного профиля. Мнение экспертов. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):268–276. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-268-276.

Timely diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency in children and young adults with lipid profile abnormalities. Expert opinion

M.V. Ezhov¹, E.Yu. Zakharova², A.A. Avramenko^{3,4}, A.S. Alieva⁵, I.N. Zakharova⁶, I.V. Leont'eva⁷,
S.I. Malyavskaya⁸, I.M. Osmanov⁹, D.I. Sadykova¹⁰, M.L. Stolina¹¹, T.V. Strokova^{7,12}

¹National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation

²Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

³V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary, Samara, Russian Federation

⁴Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

⁵V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

⁶Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁸North State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation

⁹Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

¹⁰Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

¹¹Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

¹²Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Lysosomal acid lipase deficiency (LAL-D) is a monogenic progressive life-threatening condition characterized by abnormal lipid profiles in most patients of all ages. Timely diagnosis and early pathogenetically-oriented treatment (available in Russia) are crucial for children and young adults since abnormal serum levels of lipids are associated with the onset and severity of atherosclerosis in adolescence, young and middle age. The prognosis of LAL-D without pathogenetically oriented treatment is poor. Data on cholesteryl ester storage disease (a variant of LAL-D in

children and adults), early atherosclerosis, coronary heart disease, aortic calcification, etc., are available. However, early diagnosis of LAL-D is difficult due to long-term latent course and nonspecific clinical signs. In December 2020, a panel of leading Russian experts in the diagnosis and treatment of orphan diseases and lipidologists was held in Moscow. This panel developed an algorithm to optimize the early diagnosis of dyslipidemias in children and young adults and identify patients with LAL-D in a total population of patients with lipid profile abnormalities.

KEYWORDS: lysosomal acid lipase deficiency, lipid profile, atherosclerosis, lipid center.

FOR CITATION: *Ezhov M.V., Zakharova E.Yu., Avramenko A.A. et al. Timely diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency in children and young adults with lipid profile abnormalities. Expert opinion. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):268–276 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-268-276.*

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности в РФ [1]. Известно, что манифестация ССЗ, ассоциированных с прогрессированием атеросклероза, обычно происходит во взрослом периоде жизни, однако атеросклероз — это медленно развивающийся процесс, который связан с изменением сосудистой стенки, формированием атеросклеротической бляшки, обтурацией просвета сосуда. В подавляющем количестве наблюдений причиной данных состояний являются наследственно обусловленные нарушения липидного обмена, и эти процессы дебютируют еще в детском возрасте, о чем свидетельствуют исследования последних 40 лет. Такие исследования с применением аутопсий, как «Патобиологические Определяющие Атеросклероза у Детей» (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) и «Богалузское Исследование Сердца» (Bogalusa Heart Study) продемонстрировали, что атеросклеротические процессы начинаются в детстве и выраженность ранних изменений артерий коррелирует с наличием стандартных факторов риска: повышением уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ), повышением артериального давления (АД), избыточной массой тела и ожирением. Позже, при появлении возможности проведения ультрасонографии сонных артерий, позволяющей измерять толщину комплекса интима-медиа сосудов (КИМ), была обнаружена связь между факторами риска в детстве (КИМ, толщина кожной складки над трицепсом, систолическое АД, диастолическое АД, холестерин и ТГ, определенные при последнем обследовании в детском возрасте) и наличием признаков субклинического атеросклероза по данным измерения КИМ сонных артерий во взрослом возрасте. В результате ряда исследований стало ясно, что повышенные концентрации ОХС в детстве ассоциированы с увеличенным риском атеросклероза и ССЗ в последующие годы жизни, для формирования которых важным является наличие генетической предрасположенности, а также ряда компонентов окружающей среды (несбалансированная диета, низкая физическая активность) [2].

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — это крайне редкая наследственная аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, связанная с мутацией в гене *LIPA*, расположенном на десятой хромосоме (10q23.2-q23.3) [3, 4]. Лизосомная кислая липаза (ЛКЛ) является непрерывно синтезируемым ферментом, катализирующим гидролиз ТГ и сложных эфиров холестерина в лизосомах [5]. Ключевой механизм заболевания ДЛКЛ представляет собой прогрессирующее накопление в лизосомах эфиров холестерина и ТГ вследствие нарушения их расщепления из-за недостаточной или полностью отсутствующей активности фермента ЛКЛ. Последующий дефицит клеточных свободных жирных кислот и свободного холестерина из-за нарушенного гидролиза приводит

к активации сигнального пути, связанного с белком SREBP (sterol response element-binding protein), который увеличивает биосинтез холестерина *de novo* [6, 7]. Сопутствующее ингибирование пути рецептора LXR снижает отток холестерина и выработку липопротеидов высокой плотности (ЛВП), что приводит к дислипидемии: повышению уровня ХС ЛНП, гипертриглицеридемии и снижению уровня холестерина ЛВП (ХС ЛВП) [7–9].

Спектр клинических проявлений ДЛКЛ широк и включает в себя как крайне тяжелые случаи, заканчивающиеся летальными исходами в течение первых месяцев жизни, так и формы с более варибельным и длительно латентным течением заболевания [5, 10]. Гепатомегалия, стеатоз печени, дислипидемия, повышение уровня трансаминаз являются наиболее частыми клиническими и биохимическими проявлениями болезни [11].

Сердечно-сосудистые проявления, такие как ускоренное прогрессирование атеросклероза и процессов кальцификации, встречаются практически у 90% пациентов с ДЛКЛ и требуют особого внимания ввиду чаще всего бессимптомного начала и катастрофических последствий, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда и инсульт в молодом и даже детском возрасте [12–15]. Несмотря на предполагаемую распространенность ДЛКЛ в РФ (1:100 000) [16], выявляемость пациентов с данным заболеванием остается на низком уровне. Следовательно, можно предположить, что случаи ДЛКЛ могут быть пропущены. Клиническое течение болезни в связи с неспецифичностью симптоматики в ряде случаев недооценивается, что, в свою очередь, приводит к повышению рисков формирования грозных ССЗ в молодом возрасте. В связи с вышеизложенным, а также с данными о широкой распространенности нарушений липидного обмена в популяции, наличием высокочувствительного, специфичного и доступного теста для выявления пациентов с ДЛКЛ, учитывая наличие доступной в РФ патогенетической терапии заболевания, особую важность приобретает включение ДЛКЛ в перечень заболеваний для дифференциальной диагностики при выяснении причин дислипидемии у детей и молодых взрослых [17, 18].

С 8 по 17 декабря 2020 г. в РФ прошел Совет экспертов в онлайн-формате, целью которого являлось обсуждение проблем диагностики и маршрутизации детей и молодых взрослых с нарушениями липидного профиля, в том числе пациентов с ДЛКЛ, и поиск подходов к решению данных проблем в РФ. Эксперты обсудили текущую ситуацию и подходы к диагностике дислипидемий в РФ среди детей и молодых взрослых: проанализировали вопрос своевременной диагностики дислипидемии и возможности массовой оценки липидного профиля у детей и молодых взрослых (на примере других стран) в РФ; оценили возможности раннего выявления ДЛКЛ среди пациентов с дислипидемией в текущих условиях с использованием

дифференциально-диагностического подхода к определению этиологии нарушений липидного обмена и биохимических, молекулярно-генетических (в том числе генетических панелей), инструментальных методов диагностики. Были разработаны оптимальные пути маршрутизации детей и молодых взрослых с дислипидемиями с перспективой создания и развития детских липидных центров на федеральном и региональном уровнях.

ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ДИСЛИПИДЕМИЙ В РФ СРЕДИ ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ **НАЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И НОРМАТИВНАЯ БАЗА, РЕГУЛИРУЮЩАЯ ДАННЫЕ НАЗНАЧЕНИЯ**

В настоящее время в РФ существует ряд сложностей при ранней диагностике нарушений липидного обмена в педиатрической популяции. Эксперты отметили, что в руководящих документах Минздрава РФ (клинические рекомендации, порядок проведения диспансеризации и т. д.) отсутствуют исследования для выявления нарушений липидного обмена у пациентов детского и подросткового возраста. На данный момент утверждены только клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии, в которых указана необходимость оценки липидного профиля у детей начиная с 2 лет, при условии наличия у родителей семейной гетерозиготной гиперхолестеринемии (СГХС), ксантоmatoза или раннего начала ИБС [19]. В приказе Министерства здравоохранения РФ от 10 августа 2017 г. № 514н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» (<http://base.garant.ru/71748018/>) нет указаний на сроки проведения биохимических исследований при профилактическом популяционном скрининге. Допускается определение ОХС в структуре расширенного биохимического анализа крови при обследовании ребенка с интеркуррентными заболеваниями. Крайне редко рекомендуется определение показателей липидограммы. Как правило, определяется только уровень ОХС у детей с отягощенной наследственностью по раннему атеросклерозу или инфаркту миокарда у родителей. Еще одной возможностью исследовать уровень ОХС и фракции являются диагностически сложные случаи, при обследовании по поводу которых врачам приходится дополнительно обосновывать (в связи с отсутствием в стандартах оказания медицинской помощи исследования липидограммы) назначение данных показателей. Кроме того, ситуацию осложняет отсутствие биохимического анализа крови в перечне обязательных исследований, проводящихся при профилактических осмотрах/диспансеризации детей.

Таким образом, в РФ исследование уровня ОХС и его фракций в детской и подростковой популяции назначается только с учетом отягощенного анамнеза при наличии интеркуррентных заболеваний, требующих изучения липидограммы.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о субклиническом течении атеросклероза у детей и подростков, медленном его прогрессировании с развитием во взрослом возрасте ИБС [20] — основной причины смертности в РФ наряду со смертностью от онкологических заболеваний. В случае отсутствия отягощенного семейного анамнеза и отсутствия явной внешней клинической симптоматики выявить зарождающийся атеросклероз

на ранних стадиях, а значит, получить шанс профилактировать развитие жизнеугрожающих осложнений становится крайне сложной задачей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОВЕДЕНИЯ МАССОВЫХ СКРИНИНГОВЫХ ПРОГРАММ НА ДИСЛИПИДЕМИИ У ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ

Существует опыт коллег из Нидерландов, Италии и Швеции, где проводятся массовые скрининговые программы, являющиеся самым эффективным методом выявления заболевания. В рамках данных программ при выявлении отклонений и подозрении на нарушения липидного обмена ребенок направляется на углубленное обследование с целью верификации причины вышеперечисленных нарушений. Целесообразно более детально изучить опыт этих стран (дизайн национальных скрининговых программ и результаты их реализации) и проанализировать ожидаемую эффективность подобной работы в российской популяции.

Интерес представляет проведение пилотных проектов аналогичных скрининговых программ в Москве, Казани и ряде других городов РФ. Определена этапность исследования: на первом этапе необходимо провести детям и подросткам определение уровней общего ОХС и ТГ, на втором — определение размеров печени, показателей ХС ЛВП, ХС ЛНП, уровня печеночных трансаминаз. Перспективным представляется количественное определение уровня ОХС из капиллярной крови при помощи тест-полосок, что позволит избежать венепункции для забора образцов крови из вены.

ПУТИ МАРШРУТИЗАЦИИ ДЕТЕЙ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ С ДИСЛИПИДЕМИЯМИ

Существует ряд проблем при организации раннего выявления нарушений липидного обмена у детей. Это и отсутствие в рамках диспансеризации определения уровня ОХС, и низкий уровень знаний врачей о структуре нарушений липидного обмена у детей, и дефицит детских липидологов, и отсутствие системы мультидисциплинарной помощи пациентам указанного профиля. Все вышеуказанное приводит к поздней диагностике, задержке назначения патогенетической терапии и прогрессированию заболевания с формированием неблагоприятных исходов.

Кроме того, недостаточное количество лабораторий, проводящих молекулярно-генетические исследования и энзимодиагностику, отсутствие финансирования данных исследований за счет средств обязательного медицинского страхования обуславливают увеличение периода обследования на неопределенный срок.

По мнению экспертов, причиной обозначенных выше проблем стало отсутствие нормативного регулирования, а именно методических рекомендаций по скрининговому исследованию уровня ОХС, стандартов оказания медицинской помощи; отсутствие системной и крайне активной образовательной деятельности на уровне поликлинического звена, на которое, по сути, и приходится первичный прием пациентов с нарушениями липидного обмена.

Таким образом, необходимы совершенствование лабораторной диагностики и повышение доступности генетических исследований для верификации нарушений липидного обмена, а также улучшение преемственности между педиатрами и врачами иных специальностей (кардиологи, липидологи, гастроэнтерологи, гематологи, генетики и т. д.).

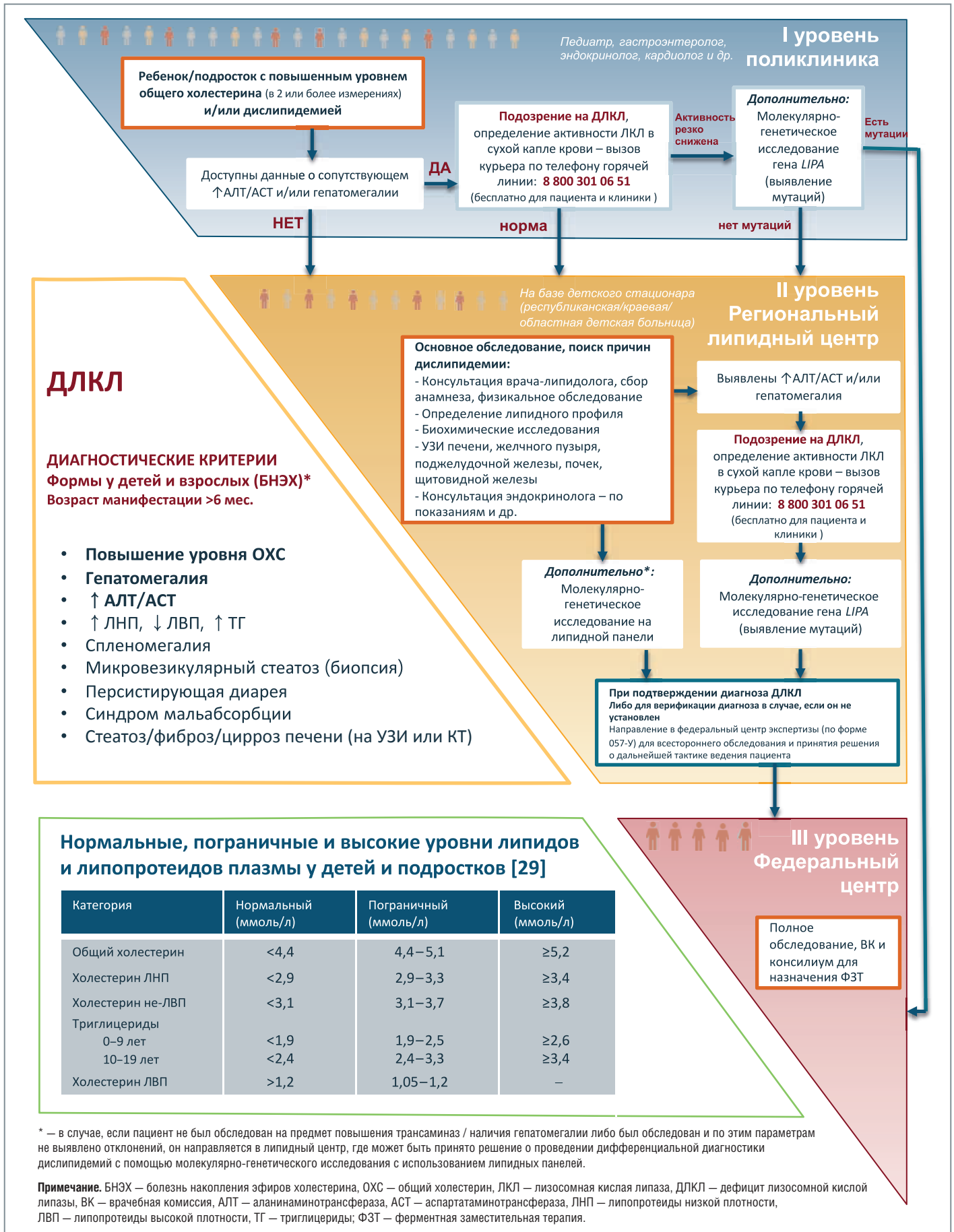


Рис. 1. Диагностика ДЛКЛ в рамках маршрутизации детей и молодых взрослых с дислипидемиями

Fig. 1. Diagnostic routing of children and young adults with LAL-D

Таблица 1. Липидные центры Российской Федерации

Table 1. Lipid Centers of the Russian Federation

Город City	Название учреждения Name of the institution	Контактная информация Contacts
Москва Moscow	ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России National Medical Research Center of Cardiology	ул. 3-я Черепковская, д. 15а / 15A, 3rd Cherepkovskaya str. тел. / phone: 8 (495) 414-63-06
	ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine	Петроверигский пер., д. 10 / 10, Petroverigkiy lane тел. / phone: 8 (495) 790-71-72
	Клиника липидологии АО «Группа компаний «Медси» Clinics of Lipidology, JSC Groups of Companies MEDSI	Грузинский пер., д. 3а / 3A, Gryzinskiy lane тел. / phone: 8 (495) 023-60-84
	ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital	ул. Героев Панфиловцев, д. 28 / 28, Geroev Panfilovtsev str. тел. / phone: 8 (916) 801-96-53
	Институт педиатрии им. Ю. Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Yu.E. Vel'tishchev Institute of Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University	ул. Талдомская, д. 2 / 2, Taldomskaya str. тел. / phone: 8 (495) 487-10-51
Санкт-Петербург St. Petersburg	ФГУЗ КБ № 122 им. Л.Г. Соколова ФМБА России L.G. Sokolov Clinical Hospital No. 122 of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation	пр. Луначарского, д. 49 / 49, Lunacharskiy pass. тел. / phone: 8 (812) 363-11-22, 8 (812) 559-97-59
	ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России V.A. Almazov National Medical Research Center	ул. Аккуратова, д. 2 / 2, Akkuratov str. тел. / phone: 8 (931) 534-00-72
	СПб ГБУЗ «ГВВ» Hospital for War Veterans	пр-т Елизарова, д. 32 / 32, Elizarov av. тел. / phone: 8 (812) 365-22-48, 8 (921) 948-72-31
Кемерово Kemerovo	ГБУЗ «КККД» Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases	Сосновый бульв., д. 6 / 6, Sosnoviy blvd тел. / phone: 8 (384) 278-02-78
Петрозаводск Petrozavodsk	ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Институт высоких биомедицинских технологий Petrozavodsk state University, Institute of High Biomedical technologies	ул. Красноармейская, д. 31 / 31, Krasnoarmeiskaya str. тел. / phone: 8 (814) 278-06-85
Казань Kazan	ГАУЗ «ДРКБ МЗ РТ», поликлиника № 2 Children's Regional Clinical Hospital, Polyclinics No. 2	ул. Рихарда Зорге, д. 55 / 55, Rikhard Zorge str. тел. / phone: 8 (843) 229-54-53
	ГАУЗ «ГКБ № 7» City Clinical Hospital No. 7	ул. Декабристов, д. 191/93 / 191/93, Dekabristov str. тел. / phone: 8 (843) 557-31-14
Самара Samara	ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary	ул. Аэродромная, д. 43 / 43, Aerodromnaya str. тел. / phone: 8 (846) 373-70-63
	Медицинский университет «РЕАВИЗ» REAVIZ Medical University	ул. Советской Армии, д. 243а / 243A, Sovetskoi Armii str. тел. / phone: 8 (846) 321-21-21
Сургут Surgut	БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сер- дечно-сосудистой хирургии» Regional Cardiological Dispensary "Center of Diagnostics and Cardiovas- cular Surgery"	пр-т Ленина, д. 69/1 / 69/1, Lenin av. тел. / phone: 8 (346) 294-04-04
Ханты-Мансийск Khanty-Mansiysk	БУ «Окружная клиническая больница» Regional Clinical Hospital	ул. Калинина, д. 40 / 40, Kalinin str. тел. / phone.: 8 (346) 739-00-73
Волгоград Volgograd	ФГБУ «413 ВГ» Минобороны России Military Hospital No. 413 of the Ministry of Defense	Пр-т им. Маршала Советского Союза Г.К. Жукова, д. 81 81, Soviet Union Marshal G.K. Zhukov av. тел. / phone: 8 (844) 236-73-35
Краснодар Krasnodar	ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиниче- ская больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Prof. S.V. Ochapovskiy Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1	ул. Российская, д. 140 / 140, Rossiyskaya str. тел. / phone: 8 (995) 110-23-44
Нижний Новгород Nizhniy Novgorod	ГБУЗ НО «ГКБ № 5» City Clinical Hospital No. 5	ул. Нестерова, д. 34 / 34, Nesterov str. тел. / phone: 8 (831) 438-98-04
Новосибирск Novosibirsk	НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН Research Institute for Therapy & Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center "Institute for Cytology & Genetics"	ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 / 175/1, Boris Bogatkov str. тел. / phone: 8 (383) 267-97-55, 8 (383) 373-09-89
Пермь Perm	ГБУЗ ПК «ККД» Clinical Cardiological Dispensary	ул. Сибирская, д. 84 / 84, Sibirskaya str. тел. / phone: 8 (342) 216-99-58

Таблица 2. Лаборатории, в которых возможно проведение дифференциальной диагностики дислипидемий
Table 2. Laboratories providing differential diagnosis of dyslipidemias

Название учреждения / Name of the institution	Контактная информация / Contacts
ФГБНУ «МГНЦ», лаборатория наследственных болезней обмена веществ Research Center for Medical Genetics, Laboratory of Hereditary Metabolic Disorders	г. Москва, ул. Москворечье, д. 1 / 1, Moskvorechye str., Moscow тел. / phone: +7 (499) 324-20-04; e-mail: labnbo@yandex.ru, labnbo@med-gen.ru
ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, лаборатория молекулярной генетики и клеточной биологии National Medical Research Center for Children's Health, Laboratory of Molecular Genetics and Cell Biology	г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1 / 2 Build. 1, Lomonosovsky av., Moscow тел. / phone: +7 (499) 134-09-19, +7 (499) 134-14-45; e-mail: genelab@nczd.ru

Возможным путем маршрутизации является следующая схема: поликлиника — липидный центр / липидный кабинет, в котором основной фигурой является врач — липидолог-педиатр с опытом работы с пациентами с нарушениями липидного обмена и/или детский кардиолог. В таком центре должны работать и другие узкие специалисты: эндокринолог, гастроэнтеролог, невропатолог, должна функционировать специализированная лаборатория с возможностью проведения биохимических и молекулярно-генетических исследований. При выявлении изменений пациенты должны быть направлены в федеральные центры для определения тактики лечения и наблюдения (рис. 1).

Для своевременной диагностики, лечения и профилактики ССЗ в российской популяции особую ценность представляет создание и развитие детских липидных центров.

Целесообразно внедрение детских липидных центров в первую очередь в регионах с наиболее развитой службой детской кардиологии, уже имеющих липидные центры для пациентов старше 18 лет, что является важным фактором преэмергенности. Список взрослых и детских липидных центров приведен в таблице 1.

Возможности улучшения подходов к дифференциальной диагностике

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, МЕЖДУ КОТОРЫМИ ДОЛЖНА ПРОВОДИТЬСЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИЙ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ В ЛИПИДНЫХ ЦЕНТРАХ РФ

Определение первичных и вторичных дислипидемий коренным образом меняет стратегию ведения пациента. При первичных гиперлипидемиях знание механизма наследования, патогенеза заболевания, рисков сердечно-сосудистых осложнений важно при всех формах дислипидемий. Следует помнить, что моногенные заболевания (например, СГХС, ДЛКЛ) имеют более высокие риски ССЗ, чем полигенные, возникающие за счет суммации дефектов SNPs (единичный нуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism)). Среди вторичных дислипидемий были выделены группы по этиологическим факторам, роль которых доказана в развитии нарушений липидного обмена: экзогенные (алкоголь), эндокринные (гипотиреоз, гипопитуитаризм, синдром поликистозных яичников, липодистрофия, порфирия), почечные (хроническая болезнь почек, гемолитико-уремический синдром, нефротический синдром), инфекционные (ВИЧ), печеночные (обструктивные заболевания печени: холестаз, билиарный цирроз, синдром Алажилья), воспалительные (ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка), лекарственные (вследствие приема глюкокортикоидов, β -блокаторов, антиретровирусных препаратов).

Среди зарубежных алгоритмов дифференциальной диагностики, которые могут быть адаптированы в детских липидных центрах РФ, эксперты отмечают таблицы по дифференциальной диагностике с болезнью Ниманна — Пика (типы А, В и С) и болезнью Гоше [21], а также с различными формами наследственных дислипидемий, дефектами в генах *APOC2*, *GPIIIBP1*, *APOA5*, *LMF1* [22]. Целесообразно дополнить алгоритмы диагностики СГХС более редкими формами дислипидемий, например ДЛКЛ, и представить четкие алгоритмы для диагностики вторичных форм дислипидемий, а также детализировать известный алгоритм по диагностике болезни лизосомного накопления липидов применительно к детскому возрасту [22–28].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИСЛИПИДЕМИЙ

По мнению экспертов, в РФ отсутствуют общепринятые и регламентированные нормы липидов и липопротеидов, за неимением которых практикующие врачи ориентируются на рекомендации американской группы экспертов [29]. Определение липидов крови рутинно доступно, однако, как было упомянуто выше, для назначения биохимического исследования крови и/или липидограммы требуются дополнительные обоснования. Если говорить о ДЛКЛ, энзимодиагностика и генетические исследования являются доступными методами диагностики на всей территории РФ, чего нельзя сказать о дислипидемиях другой этиологии. Например, определение активности ЛКЛ в сухой капле крови реализуется в нескольких лабораториях в рамках пилотного научного проекта. Перспективным направлением также является внедрение исследований с использованием генетических панелей для дифференциальной диагностики наследственных дислипидемий. Например, в ФГБНУ «МГНЦ» реализуется молекулярно-генетическое исследование 60 генов, ответственных за дислипидемию (панель «Дислипидемия»). При отсутствии описанных в литературе мутаций возможно проведение дополнительных молекулярно-генетических исследований. Список лабораторий, в которых проводится молекулярно-генетическое тестирование, приведен в таблице 2.

МЕРЫ ПО УЛУЧШЕНИЮ СИТУАЦИИ СО СВОЕВРЕМЕННОЙ ПОСТАНОВКОЙ ДИАГНОЗА

Необходим мультидисциплинарный подход к преодолению проблем своевременной диагностики нарушений липидного обмена у детей. С учетом высокого риска инвалидирующих и неблагоприятных исходов в молодом возрасте основной стратегией развития и совершенствования диагностики и лечения дислипидемий раннего генеза является поддержка государства в обеспечении включения диагностических и лечебных мероприятий

в программу государственных гарантий оказания медицинской помощи, а также в оптимизации нормативных документов, регулирующих вопросы диспансеризации и профилактических осмотров пациентов детского и подросткового возраста. Важным является внедрение образовательных мероприятий для врачей в рамках повышения квалификации при непрерывном медицинском образовании. Значимой составляющей является активная работа пациентских организаций, создание специализированных детских липидных центров, просвещение пациентов, их родителей (опекунов) о методах диагностики, лечения, профилактики и прогноза целого ряда заболеваний, сопровождающихся нарушениями липидного обмена. Для снижения смертности от ССЗ [28] проведение первичной профилактики должно начинаться в детстве, на этапе минимальных морфологических изменений и субклинических проявлений болезни. Важным в улучшении качества оказания медицинской помощи следует считать четко организованную преемственность между детскими и взрослыми специалистами для своевременного обследования детей, родители которых перенесли инфаркт миокарда в молодом возрасте на фоне дислипидемии, и преемственность пациентов с установленным диагнозом из детской сети во взрослую с соблюдением мультидисциплинарного подхода, что будет способствовать развитию детской и взрослой липидологии.

Наряду с вышеперечисленным необходимым было признано создание национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий, начиная с детского возраста, где будет прописан алгоритм и последовательность действий, а также возраст (возрасты) проведения обязательного биохимического исследования крови, включающего определение уровня ОХС. Говоря о детской популяции, рациональным является определять уровень ОХС в возрасте 3 года (перед поступлением в ясли-сад, детский сад), непосредственно перед школой (в 6–7 лет), и в 10 лет. Необходимо обращать внимание на референсные показатели ОХС у детей и подростков и интерпретации выявленных изменений. Как было упомянуто выше, в настоящее время основой считаются уровни, принятые группой экспертов и опубликованные в 2011 г. [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в РФ существует ряд проблем со своевременной диагностикой дислипидемий у детей и молодых взрослых. Важно не только своевременно выявлять нарушения липидного обмена, но и проводить дифференциальную диагностику с уточнением причины (например, ДЛКЛ) для адекватного подхода к ведению таких пациентов.

Организация детских липидных центров и проведение пилотного проекта по скринингу уровня ОХС у детей позволят приблизиться к решению проблемы своевременной диагностики дислипидемий. При этом детские липидные центры необходимо организовывать с учетом имеющихся ресурсов, в контакте со специалистами взрослых липидных центров. Для развития в РФ сети детских липидных центров были признаны необходимыми два параллельных процесса: исследование экономической эффективности внедрения в РФ универсального общепопуляционного скрининга уровня ОХС (и, при возможности, уровней ЛНП и ТГ) у детей, а также внедрение пилотно-

го проекта массового скрининга уровней холестерина на базе существующих и вновь созданных детских липидных центров. Важным является обучение будущих сотрудников липидных центров посредством образовательных программ по липидологии для педиатров с выдачей выпускных документов — сертификатов / удостоверений об обучении. Необходимо развивать осведомленность педиатров, врачей общей практики и узких специалистов о важности проблемы дислипидемий у детей и молодых взрослых, возможностях скрининга и направления пациентов в рамках разработанной маршрутизации. Следует отметить, что внедрение любой программы скрининга в реальную клиническую практику возможно при опубликовании соответствующей регулирующей документации со стороны Минздрава РФ.

Литература/References

1. Российский статистический ежегодник. Под ред. А.Е. Суринова. М.; 2018. [Russian statistical yearbook. Ed. A.E. Surinov. M.; 2018 (in Russ.)].
2. Daniels S.R., Greer F.R.; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*. 2008;122(1):198–208. DOI: 10.1542/peds.2008-1349.
3. Pastores G.M., Hughes D.A. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Therapeutic Options. *Drug Des Devel Ther*. 2020;14:591–601. DOI: 10.2147/DDDT.S149264.
4. Anderson R.A., Rao N., Byrum R.S. et al. In situ localization of the genetic locus encoding the lysosomal acid lipase/cholesterol esterase (LIPA) deficient in Wolman disease to chromosome 10q23.2-q23.3. *Genomics*. 1993;15(1):245–247. DOI: 10.1006/geno.1993.1052.
5. Strebinger G., Müller E., Feldman A., Aigner E. Lysosomal acid lipase deficiency — early diagnosis is the key. *Hepat Med*. 2019;11:79–88. DOI: 10.2147/HMER.S201630.
6. Goldstein J.L., Dana S.E., Faust J.R. et al. Role of lysosomal acid lipase in the metabolism of plasma low density lipoprotein. Observations in cultured fibroblasts from a patient with cholesterol ester storage disease. *J Biol Chem*. 1975;250(21):8487–8495.
7. Pritchard A.B., Strong A., Ficocioglu C. Persistent dyslipidemia in treatment of lysosomal acid lipase deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):58. DOI: 10.1186/s13023-020-1328-6.
8. Bowden K.L., Bilbey N.J., Bilawchuk L.M. et al. Lysosomal acid lipase deficiency impairs regulation of ABCA1 gene and formation of high density lipoproteins in cholesterol ester storage disease. *J Biol Chem*. 2011;286(35):30624–30635. DOI: 10.1074/jbc.M111.274381.
9. Maciejko J.J. Managing Cardiovascular Risk in Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017;17(3):217–231. DOI: 10.1007/s40256-017-0216-5.
10. Burton B.K., Deegan P.B., Enns G.M. et al. Clinical Features of Lysosomal Acid Lipase Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(6):619–625. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000935.
11. Guardamagna O., Guaraldi F. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: Could Dyslipidemia Drive the Diagnosis? *Curr Pediatr Rev*. 2018;13(4):232–242. DOI: 10.2174/157339631466618011144514.
12. Bernstein D.L., Hülkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesterol ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *J Hepatol*. 2013;58(6):1230–1243. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.014.
13. Zhang B., Porto A.F. Cholesterol ester storage disease: protean presentations of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):682–685. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31828b36ac.
14. Ambler G.K., Hoare M., Brais R. et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD Rep*. 2013;8:41–46. DOI: 10.1007/8904_2012_155.
15. Reiner Ž., Guardamagna O., Nair D. et al. Lysosomal acid lipase deficiency — an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):21–30. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003.

16. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям. Педиатрическая фармакология. 2016;13(3):239–243. DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573.
[Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: clinical guidelines for the provision of medical care to children. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016;13(3):239–243 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v13i3.1573.]
17. Hamilton J., Jones I., Srivastava R., Galloway P. A new method for the measurement of lysosomal acid lipase in dried blood spots using the inhibitor Lalstat 2. *Clin Chim Acta*. 2012;413(15–16):1207–1210. DOI: 10.1016/j.cca.2012.03.019.
18. Агеева Н.В., Агапова И.А., Амелина Е.Л. и др. Прогрессирующее заболевание печени: дефицит лизосомной кислой липазы (клинические наблюдения). РМЖ. 2018;5(2):96–103.
[Ageeva N.V., Agapova I.A., Amelina E.L. et al. Progressive liver disease: lysosomal acid lipase deficiency (clinical observations). *RMJ*. 2018;5(2):96–103 (in Russ.).]
19. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Колмакова Т.Е. и др. Семейная гиперхолестеринемия. М.: ООО «Патисс»; 2021.
[Ezhov M.V., Sergienko I.V., Kolmakova T.E. and other. Familial hypercholesterolemia. М.: LLC Patiss; 2021 (in Russ.).]
20. Lauer R.M., Barness L.A., Clark R. et al. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics*. 1992;89(3 Suppl.):495–501.
21. Valayannopoulos V., Mengel E., Brassier A., Grabowski G. Lysosomal acid lipase deficiency: Expanding differential diagnosis. *Mol Genet Metab*. 2017;120(1–2):62–66. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.11.002.
22. Brunzell J.D., Auwerk J.H., Babirak S.P. et al. Familial lipoprotein lipase deficiency. In: *Atherosclerosis VIII: Proceedings of the 8th International Symposium on Atherosclerosis*. ICS817. Elsevier Science Publishers B.V.; 1989:265–267. DOI: 10.1007/978-3-540-29676-8_9175.
23. Wiegman A., Gidding S.S., Watts G.F. et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: Gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–2437. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157.
24. Gidding S.S., Champagne M.A., De Ferranti S.D. et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132(22):2167–2192. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000297.
25. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478–3490. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157.
26. Ramaswami U., Humphries S.E., Priestley-Barnham L. et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolemia — HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*. 2019;290:1–8. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.005.
27. Cuchel M., Bruckert E., Ginsberg H.N. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2146–2157. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu274.
28. Simon Broome Diagnostic Criteria for Familial Hypercholesterolemia (FH) (Electronic resource.) URL: <https://www.mdcalc.com/simon-broome-diagnostic-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh> (access date: 20.06.2021).
29. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–56. DOI: 10.1542/peds.2009-2107C.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ежов Марат Владиславович — д.м.н., президент Национального общества по изучению атеросклероза, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза ФГБУ «НМИЦ

кардиологии» Минздрава России; 121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А; ORCID iD 0000-0002-1518-6552.

Захарова Екатерина Юрьевна — д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ и лабораторией селективного скрининга ФГБУ «МГНЦ»; 115478, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2503-2477.

Авраменко Антон Алексеевич — к.м.н., главный внештатный детский кардиолог МЗ Самарской области, руководитель Центра детской кардиохирургии и кардиоревматологии ГБУЗ СОККД им. В.П. Полякова; 443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43; доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0002-6284-8387.

Алиева Асият Сайгидовна — к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией нарушений липидного обмена и атеросклероза научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-9845-331X.

Захарова Ирина Николаевна — д.м.н., заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-4200-4598.

Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5273-6859.

Малаянская Светлана Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России; 163000, Россия, г. Архангельск, пр-т Троицкий, д. 51; ORCID iD 0000-0003-2521-0824.

Османов Исмаил Магомедович — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный врач Москвы, главный педиатр, главный детский нефролог Департамента здравоохранения г. Москвы, главный врач ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID iD 0000-0003-3181-9601.

Садыкова Динара Ильгизаровна — д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-6662-3548.

Столина Марина Львовна — к.м.н., главный внештатный детский кардиолог МЗ Приморского края, доцент института педиатрии ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России; 690002, Россия, г. Владивосток, пр-т Острякова, д. 2; ORCID iD 0000-0002-3542-7851.

Строкова Татьяна Викторовна — д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14; заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФПДО ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0762-0873.

Контактная информация: Ежов Марат Владиславович, e-mail: marat_ezhov@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.07.2021.

Поступила после рецензирования 09.08.2021.

Принята в печать 30.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Marat V. Ezhov — Dr. Sc. (Med.), President of the Russian National Society on Atherosclerosis, principal researcher of the Laboratory of Lipid Disorders of the Department of Atherosclerosis, National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1518-6552.

Ekaterina Yu. Zakharova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases and Laboratory of Selective Screening, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2503-2477.

Anton A. Avramenko — C. Sc. (Med.), chief visiting pediatric cardiologist of the Ministry of Health of the Samara Region, Head of the Department of Children's Cardiac Surgery and Cardiorheumatology, V.P. Polyakov Samara Regional Clinical Cardiological Dispensary; 43, Aerodromnaya str., Samara, 443070, Russian Federation; assistant of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6284-8387.

Asiat C. Alieva — C. Sc. (Med.), Head of the Research Laboratory of Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, World-class Research Center for Personalized medicine, V.A. Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov str., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9845-331X.

Irina N. Zakharova — Dr. Sc. (Med.), Honorary Doctor of Russian Federation, Head of the Academician G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4200-4598.

Irina V. Leont'eva — Dr. Sc. (Med.), Professor, principal researcher of the Division of Children's Cardiology and Arrhythmias, Acad. Yu.E. Vel'tishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5273-6859.

Svetlana I. Malyavskaya — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatrics, North State Medical University; 51, Troitskiy av., Arkhangelsk, 163000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2521-0824.

Ismail M. Osmanov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Honorary Doctor of Russian Federation, Honorary Doctor of Moscow, Chief Pediatrician, Chief Pediatric Nephrologist, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3181-9601.

Dinara I. Sadykova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6662-3548.

Marina L. Stolina — C. Sc. (Med.), chief non-staff pediatric cardiologist of the Ministry of Health of the Primorsky Krai, associate professor of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov av., Vladivostok, 690002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3542-7851.

Tatyana V. Stroková — Dr. Sc. (Med.), Professor of the RAS, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Dietetics, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0762-0873.

Contact information: Marat V. Ezhov, e-mail: marat_ezhov@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 15.07.2021.

Revised 09.08.2021.

Accepted 30.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-277-283

Эффективность применения *Lactobacillus reuteri* в клинической практике

О.Н. Комарова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены основные сведения, касающиеся становления кишечной микробиоты, особенностей формирования иммунной системы и роли микробиоценоза кишечника в этом процессе. Отмечено, что оптимальная колонизация кишечника, а также формирование адекватного иммунного ответа являются одними из ключевых факторов развития толерантности к комменсальным микроорганизмам и противоинфекционной защиты. Особое внимание уделено различным пренатальным, неонатальным и постнатальным факторам, которые нарушают нормальную колонизацию слизистой желудочно-кишечного тракта. Одним из способов восстановления качественного и/или количественного состава кишечной микробиоты является использование пробиотиков, которые обладают антагонистической активностью в отношении патогенов, конкурируя с ними за места адгезии к эпителию слизистой оболочки и за питательные вещества, подавляя продукцию бактериальных токсинов, модулируя работу иммунной системы, улучшая микробиоценоз кишечника, поддерживая целостность слизистого барьера желудочно-кишечного тракта, контролируя прогрессирование воспаления в кишечнике. Особо отмечено, что пробиотики относятся к гетерогенной группе живых бактерий с видоспецифическими и штаммоспецифическими свойствами. Представлены данные, подтверждающие эффективность применения *Lactobacillus reuteri*, наиболее часто назначаемого пробиотика, у недоношенных детей, детей с острым гастроэнтеритом, младенческими коликами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кишечная микробиота, микробиоценоз, недоношенность, кесарево сечение, пробиотики, бактерии, иммунная система, младенческие колики, *Lactobacillus reuteri*.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Комарова О.Н. Эффективность применения *Lactobacillus reuteri* в клинической практике. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):277–283. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-277-283.

Efficacy of *Lactobacillus reuteri* in clinical practice

O.N. Komarova

Yu.E. Vel'tishchev Institute of Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper addresses the primary aspects of developing gut microbiota and the immune system and the role of gut microbiocenosis in this process. Optimal gut colonization and adequate immune response are critical factors in developing tolerance to commensal microbes and anti-infectious protection. The authors highlight various prenatal, neonatal, and postnatal factors which prevent normal colonization of gastrointestinal mucosa. One of the methods to restore the qualitative and quantitative composition of gut microbiota are probiotics. Probiotics demonstrating antagonistic activity for pathogens compete with these pathogens for the adhesion to mucosal epithelium and nutrients, thereby inhibiting the production of bacterial toxins, modulating the functions of the immune system, improving gut microbiocenosis, maintaining the integrity of the gastrointestinal mucosal barrier, and controlling gut inflammation. Probiotics are a heterogeneous group of living bacteria with species- and strain-specific properties. For example, *Lactobacillus reuteri* is an effective probiotic commonly prescribed in premature babies, children with acute gastroenteritis, and infantile colic.

KEYWORDS: gut microbiota, microbiocenosis, premature, C-section, probiotics, bacteria, immune system, infantile colic, *Lactobacillus reuteri*.

FOR CITATION: Komarova O.N. Efficacy of *Lactobacillus reuteri* in clinical practice. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):277–283 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-277-283.

ВВЕДЕНИЕ

Применение пробиотиков в педиатрической практике представляет научный и практический интерес. В ходе исследований было показано, что назначение пробиотиков улучшает состав микробиоты кишечника, поддерживает целостность слизистого барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), прямо или косвенно регулирует различные функции иммунной системы, контролирует прогрессирование воспаления в кишечнике [1]. Продemonстрировано положительное влияние пробиоти-

ков на процессы пищеварения, течение пищевой аллергии [2]. Известно также о положительном влиянии пробиотиков на течение кандидозов [3], при профилактике и лечении диареи, в том числе антибиотик-ассоциированной [4], кариеса зубов [5]. В последние годы активно изучаются свойства пробиотических микроорганизмов, способных модулировать иммунную систему и уменьшать влияние негативных факторов на бактериальный состав кишечника ребенка, в частности в период становления кишечного микробиоценоза.

СТАНОВЛЕНИЕ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОЦЕНОЗА И ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Как известно, самым большим иммунным органом человека является кишечник. В лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALT — gut associated lymphoid tissue), локализовано около 70–80% иммунокомпетентных клеток организма [6]. Основная роль GALT — поддержание иммунного гомеостаза, которое заключается, с одной стороны, в подавлении реакции на пищевые белки и комменсальные бактерии, с другой — в обеспечении защиты от патогенов.

Формирование адаптивной иммунной системы начинается с рождения и тесно связано с микробной колонизацией организма новорожденного ребенка. Естественная колонизация кишечника совпадает по времени с началом энтерального поступления пищевых антигенов и запускает финальные стадии созревания иммунной системы. Кишечная микробиота (КМ) участвует в запуске и последующей активации как синтеза неспецифических гуморальных факторов защиты — лизоцима, пропердина, комплемента, так и клеточных механизмов, в частности фагоцитоза. КМ стимулирует созревание лимфоидного аппарата кишечника, синтез секреторного IgA (sIgA), продукцию цитокинов и интерферонов колоноцитами [7]. Заселение кишечника именно здоровой микробиотой поддерживает адекватное состояние врожденного иммунитета и способствует формированию адаптивного иммунитета [8].

Для иммунной системы плода характерен незначительный сдвиг в направлении Th2-ответа в целях защиты от материнских антител [9]. Становление кишечного микробиоценоза происходит параллельно с изменением субпопуляций Т-лимфоцитов от Th2-клеток, преобладающих у новорожденного, к Th1-клеткам [10]. Иммуномодулирующее действие КМ, обеспечивающее иммунологическую толерантность к ней, определяется воздействием элементов клеточной стенки бактерий на процессы дифференцировки Т-лимфоцитов, в результате которого увеличивается субпопуляция Th1-лимфоцитов, продуцирующих, в частности, интерферон γ , интерлейкины-10, -12, обеспечивающих антиинфекционный иммунный ответ, при снижении численности субпопуляции Th2-лимфоцитов, определяющих atopические реакции. Кроме того, увеличивается субпопуляция Th3-лимфоцитов, контролирующей развитие иммунологической толерантности [7, 10]. При этом исследователями отмечается чрезвычайная пластичность иммунного ответа, которая, в частности, зависит от условий воздействия антигена [9].

Таким образом, нарушение микробиоценоза кишечника приводит к изменению баланса Th1/Th2 в сторону преобладания Th2-клеток, что способствует ослаблению антиинфекционной защиты и повышению риска развития аллергических реакций [10].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСТАВ КМ

На бактериальный состав кишечника у младенцев влияет множество пренатальных, неонатальных и постнатальных факторов. Состав и свойства КМ во многом определяются той средой, в которой растет и развивается ребенок. Следовательно, особенности течения беременности, состояние микробиоценоза матери, характер ее питания во время беременности, образ жизни, наличие у нее соматических и инфекционных заболеваний, способ родоразрешения,

а также вид вскармливания ребенка в первые часы и дни жизни могут определять здоровье ребенка в будущем [10].

Недоношенность — важный фактор нарушения колонизации кишечника ребенка. У недоношенных детей по сравнению с доношенными детьми ЖКТ незрелый, а бактериальная флора менее разнообразна. Большинство бактерий кишечника, включая *Klebsiella*, *Enterobacteriaceae* и *Clostridium*, являются потенциально патогенными и могут вызвать повреждение пищеварительного тракта, которое в сочетании с недостаточным функционированием врожденной иммунной системы увеличивает вероятность распространения патогенов по всему организму и развитие системной инфекции [11]. В неонатальном периоде риск распространения инфекций выше по сравнению с другими возрастными периодами, что является основным фактором риска неонатальной смертности [12].

На состав КМ влияет способ родоразрешения. Необходимо подчеркнуть, что первые микроорганизмы, заселяющие кишечник ребенка в родах, в дальнейшем в значительной мере определяют формирование его иммунитета. Известно, что КМ у младенцев, рожденных естественным путем, близка к вагинальной микробиоте матери с доминированием *Bifidobacterium longum*, *infantis*, *Bacteroidetes*, *Lactobacillus species*, *Prevotella*, *Atopobium* [13]. У детей, рожденных путем кесарева сечения, состав бактерий отличается от материнского. Преобладают бактериальные сообщества, обитающие на поверхности кожи матери, большинство которых составляют *Staphylococcus*, *Corynebacterium* и *Propionibacterium spp.*, а колонизация кишечника видами *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Bacteroides* запаздывает. Помимо микрофлоры кожи матери, в 64–82% случаев КМ ребенка представлена микрофлорой родильного зала — это метициллинрезистентные штаммы *S. aureus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium spp.* [13]. Важным последствием кесарева сечения является также менее разнообразный состав КМ у детей, что может служить фактором риска развития atopии [10]. Таким образом, одним из факторов нарушения КМ выступает кесарево сечение. Детей, рожденных путем кесарева сечения, следует относить к группе высокого риска по микробиологической дезадаптации с первых дней жизни. Нарушение состава КМ у них сохраняется вплоть до года жизни.

После рождения процесс заселения кишечника микроорганизмами продолжается и модулируется многими факторами. Окружающая среда и рацион питания в течение первых 3 лет жизни — это ключевые факторы формирования КМ, близкой к КМ взрослого человека, и установления симбиоза между микробами и хозяином, что влияет на развитие его иммунной и нервной системы. Несмотря на способность КМ к адаптации, распространение генов резистентности к антибиотикам в настоящее время представляет собой серьезную угрозу здоровью людей, и основной причиной этого, по-видимому, является чрезмерное применение антибиотиков. Антибактериальная терапия обуславливает уменьшение популяции основных бактерий в кишечнике, способствуя разрастанию условно-патогенных, патогенных бактерий и грибов. Например, показано, что после 7-дневного курса амоксициллина у новорожденных происходит полная эрадикация бифидо- и лактобактерий, замещение антибиотикорезистентными штаммами, повышается активность тучных клеток и увеличивается риск развития atopии [14]. Антибиотики — нужные и жизненно необходимые средства,

значительно снижающие заболеваемость и смертность. Однако их применение отрицательно сказывается на составе КМ, что требует разумного их назначения.

Факторами, определяющими становление кишечного микробиоценоза, служат особенности вскармливания: время первого кормления и вид вскармливания. Отсроченное первое прикладывание к груди матери, докорм молочными формулами в первые часы и дни жизни, а также ранний перевод на искусственное вскармливание нарушают адекватную колонизацию кишечника и способствуют развитию пищевой аллергии. Напротив, у детей, получающих грудное вскармливание, формируется здоровая КМ благодаря содержанию в грудном молоке пребиотических компонентов и пробиотических микроорганизмов. Функцию пребиотиков в грудном молоке выполняют лактоза и олигосахариды грудного молока (ОГМ). Негидролизованная лактоза и ОГМ поступают в неизменном виде в толстую кишку, где становятся субстратом для ферментации собственными бифидобактериями, способствуя их росту. У детей, получающих исключительно грудное молоко, количество представителей *Bifidobacterium* в составе КМ может достигать 70% [15].

В недавно проведенном исследовании [16] оценивалась эпигенетическая траектория развития CD4⁺ Т-клеток у детей, матери которых получали пробиотическую терапию во время беременности, и детей, получавших пробиотики в постнатальном периоде. Было показано, что пробиотики влияют на метилирование ДНК, активируя CD4⁺ Т-клетки у детей, особенно при рождении. Эти изменения позволяют предположить, что пробиотики оказывают иммуностимулирующее воздействие на развивающийся плод [16].

Таким образом, созревание иммунной системы ребенка находится в тесной связи с микробиомом кишечника, и при грудном вскармливании поддерживается метаболитами, образующимися в процессе брожения пребиотических соединений, что обеспечивает формирование толерантности к комменсальным микроорганизмам и специфических реакций на патогены [17].

ПРОБИОТИКИ И ИХ СВОЙСТВА

При нарушении качественного или количественного состава КМ развивается дисбиоз (дисбактериоз) кишечника. Дисбиоз кишечника не относится к собственно заболеваниям, но может быть причиной нарушения функций иммунной системы и ослабления противоинфекционной защиты, а также нарушения липидного обмена и многих других метаболических изменений в организме. Для эффективного восстановления КМ применяются пробиотики. Главное их преимущество заключается в способности влиять на развитие микроорганизмов, населяющих кишечник, таким образом, чтобы обеспечить правильный баланс между патогенами и собственной микробиотой, который необходим для правильного развития иммунной системы [18].

Пробиотики могут эффективно подавлять рост патогенных бактерий, таких как *Clostridium perfringens*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, различные виды *Shigella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, предотвращая развитие инфекционного процесса в организме [19]. Пробиотические бактерии (например, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*) могут производить деконъюгирован-

ные желчные кислоты, имеющие более выраженный антибактериальный эффект, чем соли желчи, продуцируемые в организме человека [18].

Доказано, что современные пробиотические средства не только способствуют восстановлению качественного и количественного состава КМ, но и положительно влияют на иммунный статус пациента [20, 21]. Иммуномодулирующее действие пробиотических бактерий, как и КМ, основано, с одной стороны, на формировании и поддержании состояния иммунологической толерантности к антигенам окружающей среды, с другой — на индукции и контроле иммунологических реакций против возбудителей бактериального и вирусного происхождения [22]. Пробиотики могут воздействовать на врожденный и адаптивный иммунный ответ через метаболиты, компоненты клеточной стенки и ДНК, распознаваемые клетками эпителия и иммунными клетками кишечника [18]. Ответ иммунной системы на пробиотики неоднозначный и варьирует в зависимости от вида применяемых бактерий. Некоторые штаммы модулируют продукцию цитокинов дендритными клетками *in vitro* и индуцируют регуляторный ответ, другие, напротив, стимулируют провоспалительный ответ. Зависимый от штамма эффект связывают со специфическим взаимодействием поверхностных структур бактерий и распознающими их рецепторами [23].

Суммируя вышесказанное, можно выделить основные механизмы действия пробиотиков: подавление роста патогенов; конкуренция с патогенами за места адгезии к эпителию слизистой оболочки и за питательные вещества; подавление продукции бактериальных токсинов; модуляция иммунной системы (местного, врожденного и адаптивного иммунитета) [24].

Важно отметить, что пробиотики относятся к гетерогенной группе живых бактерий с видоспецифическими и штаммоспецифическими свойствами, а значит, общие утверждения об их эффективности в лечении не могут быть применены к каждому пробиотическому микроорганизму. В настоящее время проводится много исследований, направленных на определение конкретных видов и штаммов пробиотиков, которые могут быть наиболее эффективными в разных ситуациях.

СВОЙСТВА *LACTOBACILLUS REUTERI*

Наиболее изученными из пробиотических микроорганизмов являются различные штаммы лактобактерий. Один из представителей семейства *Lactobacillaceae* — *Lactobacillus reuteri* имеет штаммы с разными механизмами действия, наиболее изученным из которых является *L. reuteri* DSM 17938.

Показано, что *L. reuteri* активирует CD4⁺ Т-клетки и координирует другие иммунные клетки для регуляции иммунного ответа. *L. reuteri* стимулирует синтез IgA, подавляет адгезию бактерий и вирусов к эпителиальным клеткам и нейтрализует токсины (рис. 1) [25]. Продуктами микробного метаболизма *L. reuteri* являются уксусная кислота и реутерин. Уксусная кислота снижает pH *in vivo* и оказывает выраженное антибактериальное действие на многие патогены; реутерин способен вызывать окислительный стресс у патогенов и эффективно предупреждает развитие воспалительной реакции [26].

Многолетнее применение *L. reuteri* в клинической практике не выявило каких-либо побочных эффектов, в том числе у недоношенных детей [27, 28].

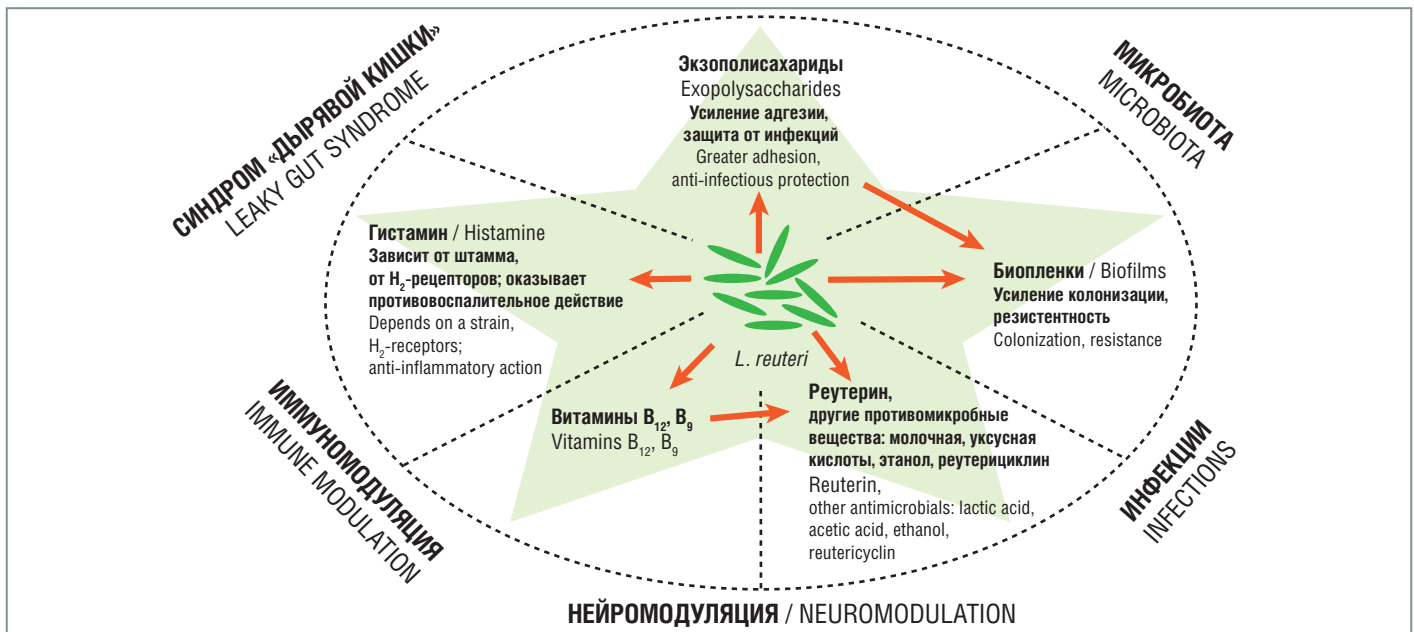


Рис. 1. Пробиотические свойства *L. reuteri* [25]

Fig. 1. Probiotic properties of *L. reuteri* [25]

ПРИМЕНЕНИЕ *L. REUTERI* У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Как уже было отмечено выше, в неонатальном периоде инфекции встречаются часто и являются основным фактором смертности детей на первом году жизни [12].

Учитывая антибактериальные и детоксицирующие свойства *L. reuteri*, М.У. Oncel et al. [29] показали, что *L. reuteri* может значительно снижать частоту септицемии у детей с экстремально низкой массой тела при рождении с гестационным возрастом менее 32 нед. Напротив, в исследовании Х. Cui et al. [30] не было получено статистически значимых различий в частоте сепсиса или локализованной инфекции между двумя группами, получавшими и не получавшими *L. reuteri*. Авторы предполагают, что результаты могут отличаться из-за различий в гестационном возрасте, массе тела ребенка при рождении или из-за особенностей питания. Необходимо проведение исследований с большой выборкой для того, чтобы определить способность *L. reuteri* предотвращать развитие инфекций у недоношенных детей [30].

У. Liu et al. [31] установили, что *L. reuteri* может значительно снижать уровень TNF- α , регулируя сигнальные пути TLR2, TLR4 и NF- κ B в кишечнике, и уменьшать частоту и тяжесть экспериментального некротического энтероколита (НЭК) у крыс. С. Hunter et al. [32] в ходе ретроспективного анализа данных 311 младенцев, 79 из которых получали *L. reuteri*, обнаружили, что частота НЭК была значительно снижена у недоношенных детей, которым назначался *L. reuteri*. Таким образом, в исследованиях было показано, что пробиотики могут эффективно предотвращать и снижать частоту НЭК у недоношенных детей [33].

ВЛИЯНИЕ *L. REUTERI* НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА

Во всем мире диарея является одной из ведущих причин смерти в педиатрической популяции, особенно у детей в возрасте до 5 лет, несмотря на успехи, достигнутые в лечении этого заболевания [34, 35]. Поиск эффективных способов терапии актуален и продолжается в настоящее время.

Пробиотики показали свою эффективность в снижении как продолжительности диареи, так и выраженности ее симптомов. Так, по данным А. Shornikova et al. [36], прием *L. reuteri* с адекватной регидратацией уменьшал длительность диареи вдвое по сравнению с регидратацией без пробиотика. В работе R. Francavilla et al. [37] показано, что рецидивы диареи после перенесенного инфекционного гастроэнтерита в группе, получившей пробиотик, отмечены только в 15% наблюдений, тогда как в группе без пробиотика — в 42% ($p < 0,03$). В рандомизированном контролируемом исследовании назначение *L. reuteri* значительно снижало частоту и продолжительность диареи у дошкольников [38].

ВЛИЯНИЕ *L. REUTERI* НА МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ

За последние полвека было опубликовано значительное количество работ по методам коррекции младенческих колик, но до сих пор не найден наиболее эффективный способ лечения. По этой причине рекомендации врачей, как правило, основываются на их личном опыте.

Влияние *L. reuteri* на течение младенческих колик изучалось в целом ряде исследований, однако непосредственные механизмы действия *L. reuteri* до настоящего времени полностью не раскрыты. Результаты исследований, полученные как *in vitro*, так и *in vivo*, демонстрируют противовоспалительный эффект *L. reuteri* [21]. Известно также положительное воздействие *L. reuteri* на иннервацию толстой кишки, ее сократительную способность и, как следствие, на восприятие боли. R.Y. Wu et al. [39] на модели кишечника мыши показали, что *L. reuteri* способствует уменьшению частоты и скорости передвижения мигрирующих моторных комплексов (ММК) в тощей кишке, обуславливая при этом увеличение их в толстой кишке. Данные других исследований противоположны. Так, W.A. Kunze et al. [40] предполагают, что *L. reuteri* избирательно повышает возбудимость нейронов и усиливает тоническое торможение сократительной активности толстой кишки. Снижением моторики толстой кишки можно объяснить облегчение боли, поскольку активное увеличение мышечного напряжения

в месте растяжения, по-видимому, является существенным фактором развития висцеральных болевых ощущений.

Изучается влияние *L. reuteri* на измененную микрофлору кишечника у младенцев с коликами. Выявлены различия в составе КМ у детей с коликами и детей без колик, от которых, по-видимому, зависят профили короткоцепочечных жирных кислот. Кишечник детей, страдающих коликами, реже был колонизирован *Lactobacillus spp.* и чаще — анаэробными грамотрицательными газообразующими бактериями: *Clostridium difficile*, *Escherichia spp.* и/или *Klebsiella spp.* [41]. Полученные результаты позволили предположить, что различия в составе КМ влияют на этиопатогенез младенческих колик. Учитывая эти данные, полученные в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, оценили влияние применения *L. reuteri* на сокращение времени плача при коликах [42–47].

М.А. Pourmirzaiee et al. [48] в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием здоровых беременных женщин установили, что пренатальный прием мамой пробиотика *L. reuteri* LR92 в течение последних 4 нед. беременности может предотвратить возникновение и уменьшить тяжесть колик у детей. В исследование было включено 145 пациенток. Основную группу составили 87 беременных, получавших ежедневные дозы 1×10^8 КОЕ живых *L. reuteri* LR92 DSM 26866, контрольную группу — 88 беременных, которые получали плацебо (9% раствор глюкозы) в течение последних 4 нед. беременности. Младенцы, рожденные от матерей обеих групп, наблюдались в течение 5 мес. по признакам и симптомам колик с повторным осмотром педиатра для регистрации возникновения колик и оценки их степени тяжести. У детей, рожденных от матерей, получавших плацебо, вероятность возникновения младенческих колик была в 2,36 раза выше, чем у детей, рожденных от матерей из группы приема *L. reuteri* LR92 DSM 26866 (95% доверительный интервал 1,18–4,73). Степень тяжести колик была значительно ниже в группе детей, чьи матери получали *L. reuteri* LR92 ($p=0,01$). На рисунке 2 показана частота различных степеней колик у младенцев, родившихся у женщин в сравнимых группах. Тяжесть колик оценивали путем градации на основе Римских критериев IV по 4 степеням (0–3) [49]:

- ♦ степень 0: отсутствие значительного безутешного плача;
- ♦ степень 1: рецидивирующий безутешный плач с коликообразной болью по неизвестной причине менее 3 ч в день и менее 3 дней в неделю;
- ♦ степень 2: рецидивирующий безутешный плач с коликообразной болью по неизвестной причине более 3 ч в день, но менее 3 дней в неделю;
- ♦ степень 3: повторяющийся безутешный плач с коликообразной болью по неизвестной причине более 3 ч в день и более 3 дней в неделю.

Частота возникновения у детей колик различной степени в зависимости от способа родоразрешения и режима кормления матери не различалась между двумя группами ($p>0,05$) [48].

Данные, представленные выше, указывают на целесообразность назначения *L. reuteri* новорожденным, относящимся к группам риска: детям после проведенной антибактериальной терапии в раннем неонатальном периоде, недоношенным, рожденным путем кесарева сечения, находящимся на искусственном или парентеральном питании, а также для предупреждения развития заболеваний нео-

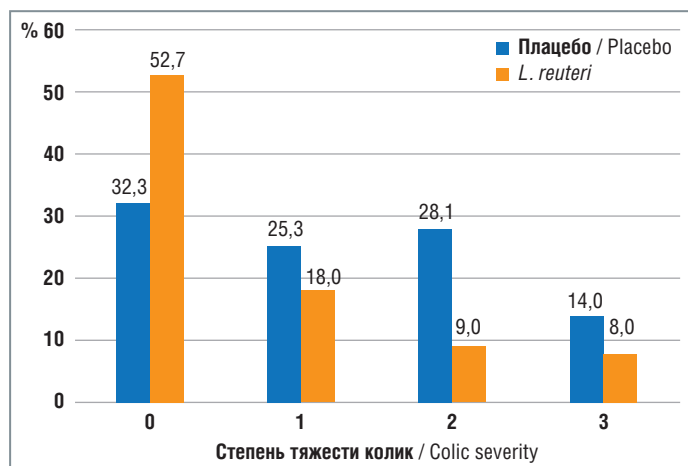


Рис. 2. Частота колик различной степени тяжести у младенцев, рожденных от женщин, получавших *L. reuteri* LR92 и плацебо [48]

Fig. 2. The rate of colic of various severity in infants born from mothers who received *L. reuteri* LR92 or placebo [48]

натального периода: НЭК, сепсиса, различных форм внутрибольничных инфекций. Одним из доступных способов применения *L. reuteri* является введение капель Максилак® Бэби (LABOMAR S.P.A., Италия). В 8 каплях (однократная суточная доза) содержится 10^9 КОЕ *L. reuteri* LR92. Флакон с каплями может храниться при комнатной температуре (не выше 25 °C), после вскрытия флакона — 60 дней при температуре 2–4 °C (в холодильнике). К преимуществам Максилак® Бэби можно отнести возможность применения у детей с рождения, а также отсутствие в составе лактозы и казеина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Колонизация кишечника ребенка естественной микрофлорой после рождения запускает финальные стадии созревания иммунной системы. Оптимальная колонизация кишечника, а также формирование адекватного иммунного ответа являются одним из решающих факторов развития толерантности и противоинойфекционной защиты. Многие пренатальные, неонатальные и постнатальные факторы могут оказывать влияние на бактериальный состав кишечника младенцев, нарушая его нормальную колонизацию. Среди таких факторов наиболее важными являются: течение беременности, состояние микробиоценоза матери, характер ее питания во время беременности, образ жизни, наличие соматических и инфекционных заболеваний, способ родоразрешения, а также вид вскармливания ребенка. Дисбиоз кишечника, развивающийся при нарушении качественного и/или количественного состава КМ, может быть причиной нарушения функций иммунной системы и снижения ее противоинойфекционной защиты.

Пробиотики эффективно нормализуют нарушенную КМ, восстанавливая баланс между патогенной и нормальной микрофлорой, необходимый для правильного формирования иммунной системы.

Одним из хорошо изученных пробиотических микроорганизмов является *L. reuteri*, доказавшая свою эффективность в многочисленных исследованиях, что позволяет с успехом использовать ее, в частности, у недоношенных детей, детей, рожденных путем кесарева сечения, детей с младенческими коликами, а также находящихся на искусственном вскармливании.

Благодарность

Редакция благодарит сотрудников медицинского отдела компании «Биннофарм Групп» за предоставленный научный материал.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to medical department of Binnopharm group for providing scientific material required to write the review.

Литература/References

- Lau C.S., Chamberlain R.S. Probiotic administration can prevent necrotizing enterocolitis in preterm infants: a meta-analysis. *J Pediatr Surg.* 2015;50(8):1405–1412. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.05.008.
- Thomas D.W., Greer F. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics.* 2010;126:1217–1231. DOI: 10.1542/peds.2010-2548.
- Kumar S., Bansal A., Chakrabarti A., Singhi S. Evaluation of efficacy of probiotics in prevention of *Candida* colonization in a PICU — a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2013;41:565–572. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826a409c.
- Хавкин А.И. Антибиотик-ассоциированная диарея: возможности применения пробиотиков. *Трудный пациент.* 2018;(1–2):48–52. [Khavkin A.I. Antibiotic-associated diarrhea: the possibilities of using probiotics. *Trudnyu patsiyent.* 2018;(1–2):48–52 (in Russ.).]
- Nase L., Hatakka K., Savilahti E. Effect of long-term consumption of *Lactobacillus GG* in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res.* 2001;35:412–420. DOI: 10.1159/000047484.
- Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет.* 2020;(10):92–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
- Kornienko E.A. Intestinal microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. *Probiotics capabilities.* Medical Council. 2020;(10):92–100 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
- Edwards C.A., Parret A.M. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr.* 2002;88(1):11–18.
- O'Hara A.M., Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688–693. DOI: 10.1038/sj.embor.7400731.
- Adkins B. Neonatal T cell function. *J Rediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(Suppl. 1):S5–S7.
- Бельмер С.В., Хавкин А.И., ред. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. М.: МЕДПРАКТИКА-М; 2019. [Belmer S.V., Khavkin A.I., eds. *Intestinal microbiota in children: norm, disorders, correction.* M.: MEDPRAKTIKA-M; 2019 (in Russ.).]
- Ouwehand A.C. What role for probiotics in Necrotising enterocolitis. *Arch Pediatr.* 2014;2(3):e14912. DOI: 10.5812/pedinfec.14912.
- Khair K., Rahman M., Sultana T. et al. Early diagnosis of neonatal septicemia by hematologic scoring system, C-reactive protein and serum haptoglobin. *Mymensingh Med J.* 2012;21(1):85–92. PMID: 22314460.
- Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K. et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the infantmet cohort. *Microbiome.* 2017;5:4. DOI: 10.1186/s40168-016-0213-y.
- Nutten S., Schumann A., Donnicola D. et al. Antibiotic administration early in life impairs specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediator concentrations. *Clin Vaccine Immunol.* 2007;14(2):190–197. DOI: 10.1128/CVI.00055-06.
- M'Rabet L., Vos A.P., Boehm G., Garssen J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. *J Nutr.* 2008;138(9):1782–1790. DOI: 10.1093/jn/138.
- Forsberg A., Huoman J., Söderholm S. et al. Pre- and postnatal *Lactobacillus reuteri* treatment alters DNA methylation of infant T helper cells. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(5):544–553. DOI: 10.1111/pai.13240.
- McKeen S., Young W., Mullaney J. et al. Infant Complementary Feeding of Prebiotics for the Microbiome and Immunity Nutrients. 2019;11(2):364. DOI: 10.3390/nu11020364.
- Oelschlaeger T.A. Mechanisms of probiotic actions — A review. *Int J Med. Microbiol.* 2010;300:57–62. DOI: 10.1016/j.ijmm.2009.08.005.
- Markowiak P., Śliżewska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. DOI: 10.3390/nu9091021.
- Бельмер С.В. Кисломолочные продукты: от истории к современности. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(6):119–125. [Belmer S.V. Sour-milk products: from history to the present. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr.* 2019;64(6):119–125 (in Russ.).] DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-6-119-125.
- Калюжин О.В., Афанасьев С.С., Быков А.С. Пероральные пробиотики как стимуляторы противоинфекционного иммунного ответа в респираторном тракте. *Терапевтический архив.* 2016;88(5):118–124. DOI: 10.17116/terarkh2016885118-124.
- Kalyuzhin O.V., Afanas'ev S.S., Bykov A.S. Oral probiotics as anti-infectious immune response stimulators in the respiratory tract. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2016;88(5):118–124 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh2016885118-124.
- Borchers A.T., Selmi C., Meyers F.J. et al. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol.* 2009;44:26–46. DOI: 10.1007/s00535-008-2296-0.
- Шевяков М.А., Бурьгина Е.В. Перспективные иммунонутриенты в общеврачебной практике. *Терапевтический архив.* 2014;86(2):96–101. [Sheviakov M.A., Burygina E.V. Promising immunonutrients in general medical practice. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2014;86(2):96–101 (in Russ.).]
- Probiotics and prebiotics. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.* February 2017. (Electronic resource.) URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>. (access date: 05.15.2021).
- Mu Q., Tavella V.J., Luo X.M. Role of *Lactobacillus reuteri* in Human Health and Diseases. *Front Microbiol.* 2018;9:757. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00757.
- Freedman S.B., Pasichnyk D., Black K.J. et al. Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0128754. DOI: 10.1371/journal.pone.0128754.
- Rosander A., Connolly E., Roos S. Removal of antibiotic resistance gene-carrying plasmids from *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 and characterization of the resulting daughter strain, *L. reuteri* DSM 17938. *Appl Environ Microbiol.* 2008;74:6032–6040. DOI: 10.1128/AEM.00991-08.
- Украинцев С.Е., Корниенко Е.А., Кафарская Л.И., Дубровская М.И. Микробы внутри нас: случайные попутчики или условие нашего выживания? Или зачем нужны пробиотики в детских молочных смесях. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2020;99(6):163–171. [Ukraincev S.E., Kornienko E.A., Kafarskaya L.I., Dubrovskaya M.I. Microbes inside our bodies: casual companions, or prerequisite for our survival? Or why probiotics are needed in infant formulae. *Pediatrics.* 2020;99(6):163–171 (in Russ.).]
- Oncel M.Y., Sari F.N., Arayici S. et al. *Lactobacillus reuteri* for the prevention of necrotising enterocolitis in very low birthweight infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child-Fetal Matern Ed.* 2014;99(2):F110–F115. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304745.
- Cui X., Shi Y., Gao S. et al. Effects of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in preterm infants: a double-blinded randomized controlled study. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):140. DOI: 10.1186/s13052-019-0716-9.
- Liu Y., Fatheree N.Y., Mangalat N., Rhoads J.M. *Lactobacillus reuteri* strains reduce incidence and severity of experimental necrotizing enterocolitis via modulation of TLR4 and NF-κB signaling in the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302(6):G608–G617. DOI: 10.1152/ajpgi.00266.2011.
- Hunter C., Dimaguila M.A.V., Gal P. et al. Effect of routine probiotic, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, use on rates of necrotizing enterocolitis in neonates with birthweight < 1000 grams: a sequential analysis. *BMC Pediatr.* 2012;12(1):142. DOI: 10.1186/1471-2431-12-142.
- Dylag K., Hubalewska-Mazgaj M., Surmiak M. et al. Probiotics in the mechanism of protection against gut and therapy of gastrointestinal disorders. *Curr Pharm Des.* 2014;20(7):1149–1155. DOI: 10.2174/13816128113199990422.
- World health statistics overview 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/DAD/2019.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (Electronic resource.) URL: <https://www.nhp.gov.in/NHPfiles/WHO%20DAD.pdf> (access date: 05.15.2021).
- Захарова И.Н., Бережная И.В., Камилова А.Т., Дедикова О.В. Орально-регидратационные растворы при водянистых диареях у детей: что нового? *Медицинский совет.* 2020;(10):34–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-34-40.

[Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Kamilova A.T., Dedikova O.V. Oral rehydration solutions in watery diarrhea in children: what's new? Medical Council. 2020;(10):34–40 (in Russ.]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-34-40.

36. Shornikova A., Casas I.A., Isolauri E. et al. Lactobacillus Reuteri as a Therapeutic Agent in Acute Diarrhea in Young Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;24(4):399–404. DOI: 10.1097/00005176-199704000-00008.

37. Francavilla R., Lionetti E., Castellaneta S. et al. Randomised clinical trial: Lactobacillus reuteri DSM 17938 vs. placebo in children with acute diarrhoea — a double-blind study. Aliment Pharmacol Ther. 2012;36(4):363–369. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05180.x.

38. Gutierrez-Castrellon P., Lopez-Velazquez G., Diaz-Garcia L. et al. Diarrhea in preschool children and lactobacillus reuteri: a randomized controlled trial. Pediatrics. 2014;133(4):904–909. DOI: 10.1542/peds.2013-0652.

39. Wu R.Y., Pasyk M., Wang B. et al. Spatiotemporal maps reveal regional differences in the effects on gut motility for Lactobacillus reuteri and rhamnosus strains. Neurogastroenterol Motil. 2013;25:e205–e214. DOI: 10.1111/nmo.12072.

40. Kunze W.A., Mao Y.K., Wang B. et al. Lactobacillus reuteri enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. J Cell Mol Med. 2009;13:2261–2270. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00686.x.

41. De Weerth C., Fuentes S., de Vos W.M. Crying in infants: on the possible role of intestinal microbiota in the development of colic. Gut Microbes. 2013;4:416–421.

42. Savino F., Pelle E., Palumeri E. et al. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. Pediatrics. 2007;119:124–130.

43. Savino F., Cordisco L., Tarasco V. et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics. 2010;126:e526–533.

44. Szajewska H., Gyrzduk E., Horvath A. Lactobacillus reuteri DSM 17938 for the management of infantile colic in breastfed infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Pediatr. 2013;162:257–262.

45. Sung V., Hiscock H., Tang M.L. et al. Treating infant colic with the probiotic Lactobacillus reuteri: double blind, placebo controlled randomized trial. BMJ. 2014;348:g2107.

46. Chau K., Lau E., Greenberg S. et al. Probiotics for infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating Lactobacillus reuteri DSM 17938. J Pediatr. 2015;166:74–78.

47. Mi G-L., Zhao L., Qiao D.D. et al. Effectiveness of Lactobacillus reuteri in infantile colic and colicky induced maternal depression: a prospective single blind randomized trial. Antonie Van Leeuwenhoek. 2015;107:1547–1553.

48. Pourmirzaiee M.A., Famouri F., Moazeni W., Hassanzadeh A. The efficacy of the prenatal administration of Lactobacillus reuteri LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. Eur J Pediatr. 2020;179(10):1619–1626. DOI: 10.1007/s00431-020-03641-4.

49. Zeevenhooven J., Koppen I.J., Benninga M.A. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2017;20(1):1–13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., врач-гастроэнтеролог, диетолог Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-3741-8545.

Контактная информация: Комарова Оксана Николаевна, e-mail: komarovadoc@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 19.06.2021.

Поступила после рецензирования 13.07.2021.

Принята в печать 05.08.2021.

ABOUT THE AUTHOR:

Oksana N. Komarova — C. Sc. (Med.), gastroenterologist, dietologist, Yu.E. Vel'tishchev Institute of Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3741-8545.

Contact information: Oksana N. Komarova, e-mail: komarovadoc@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 19.06.2021.

Revised 13.07.2021.

Accepted 05.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291

Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма

А.А. Заплатников¹, А.А. Гирина², В.И. Свинцицкая¹, И.В. Леписева³, М.В. Лешик¹¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия²БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия³ГБУЗ «ДРБ», Петрозаводск, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены данные литературы о лечебно-профилактической эффективности и безопасности бактериальных лизатов (БЛ) при использовании в педиатрической практике. Изложены результаты исследований, посвященных изучению механизма действия БЛ. Представлены экспериментальные свидетельства того, что профилактический эффект БЛ сохраняется даже при высокой степени лизиса бактерий, при котором в препарате остаются лишь мелкие пептиды или их небольшие фрагменты, которые не обладают антигенными свойствами. В этом ключе обсуждается потенциальная возможность участия БЛ в формировании тренированного иммунитета, эффекты которого сохраняются меньшее время, чем классическая эпитоп-специфическая адаптивная иммунологическая память. Дано патогенетическое обоснование применения БЛ для предупреждения и лечения рекуррентных респираторных инфекций, а также для контроля аллергических заболеваний органов дыхания в составе комплексной терапии. Представлены данные, подтверждающие высокую профилактическую эффективность поливалентного механического БЛ (ПМБЛ) в предупреждении острых и рекуррентных респираторных инфекций у детей в организованных коллективах, а также свидетельствующие о снижении частоты бактериальных осложнений и частоты использования антибиотиков на фоне его приема. Особо подчеркиваются хорошая переносимость и отсутствие побочных и нежелательных явлений при использовании ПМБЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бактериальные лизаты, бронхиальная астма, дети, иммунитет, иммунопрофилактика, поливалентный механический бактериальный лизат, респираторные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, тренированный иммунитет.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Заплатников А.А., Гирина А.А., Свинцицкая В.И. и др. Бактериальные лизаты: традиционные представления и новая парадигма. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021;4(3):284–291. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291.

Bacterial lysates: conventional views and a new paradigm

A.A. Zaplatnikov¹, A.A. Girina², V.I. Svintsitskaya¹, I.V. Lepiseva³, M.V. Leshik¹¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²Khanty-Mansi State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation³Children's Republican Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation

ABSTRACT

This paper addresses published data on therapeutic, preventive efficacy, and safety of bacterial lysates (BLs) in pediatric practice. Studies on the mechanisms of action of BLs are discussed. Experimental evidence demonstrates that the preventive effect of BLs is maintained even in the high level of bacterial lysis characterized by the presence of only small peptides or even their fragments without antigenic properties. The authors discuss the potential involvement of BLs in the development of trained immunity, whose effects last less time than a conventional epitope-specific adaptive immune memory. The article provides a pathogenic basis for BL use to prevent and manage recurrent respiratory infections and control respiratory allergic diseases as a part of complex treatment. Our data demonstrate a high efficacy of polyvalent mechanical BL to prevent acute and recurrent respiratory infections in children of organized communities, a reduced rate of bacterial complications, and the rate of antibiotic prescription when using BLs. Good tolerability and the lack of adverse and side effects of BLs are emphasized.

KEYWORDS: bacterial lysates, asthma, children, immunity, immune prophylaxis, polyvalent mechanical bacterial lysate, respiratory infections, recurrent respiratory infections, trained immunity.

FOR CITATION: Zaplatnikov A.A., Girina A.A., Svintsitskaya V.I. et al. Bacterial lysates: conventional views and a new paradigm. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(3):284–291 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-284-291.

ВВЕДЕНИЕ

Доказано и не вызывает сомнения, что вакцинация является наиболее действенным методом иммунопрофилактики инфекционных заболеваний [1, 2]. Однако современный арсенал средств активной специфической иммунизации для предупреждения острых респираторных инфекций (ОРИ) ограничен вакцинами против гриппа,

пневмококковой и Н1N1-инфекции, что определяет неподдельный интерес к средствам неспецифической иммунопрофилактики. При этом среди всех препаратов, используемых для неспецифической иммунопрофилактики острых и рекуррентных респираторных инфекций, особое место, благодаря высокой эффективности и безопасности, занимают бактериальные лизаты (БЛ) [3–20].

Клинико-терапевтическая и профилактическая результативность, профиль безопасности и переносимость БЛ у детей и взрослых хорошо изучены и имеют высокий уровень доказательности. При этом результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований отражены не только в отдельных публикациях [4, 6, 8, 9, 13, 19, 20], но и в метаанализах и систематических обзорах [10, 12, 14, 17, 18]. Благодаря полученным данным были сделаны выводы о высокой лечебно-профилактической эффективности БЛ, заключающейся в достоверном снижении частоты острых и рекуррентных инфекций, уменьшении продолжительности эпизодов обострений хронических и рецидивирующих заболеваний органов дыхания, а также в сокращении применения при этом антибиотиков и антипиретиков. Все авторы связывают отмеченную высокую терапевтическую результативность БЛ с их позитивным влиянием на различные звенья иммунитета [4, 6, 8–10, 12–14, 17–20]. Учитывая это, считаем целесообразным осветить основные расшифрованные иммунотропные эффекты БЛ и механизмы действия.

Механизм действия БЛ

Детальное понимание механизма действия БЛ стало возможным после получения доказательств выдвинутой ранее С.А. Jr. Janeway (1989, 1992) концепции о том, что микроорганизмы, независимо от их видовой и родовой принадлежности, обладают универсальными консервативными молекулами (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP), которые специфически распознаются врожденным иммунитетом [20–23]. Несмотря на то, что ранее мы уже излагали основные положения этой концепции [19, 24], считаем важным еще раз конспективно представить ее ключевые звенья. Это позволит более наглядно объяснить позитивные иммунологические эффекты БЛ. Выражаясь образно, можно сказать, что расшифровка молекулярных механизмов специфической детекции врожденным иммунитетом универсальных маркеров чужеродности микроорганизмов позволяет раскрасить уже известные фармакодинамические характеристики БЛ новыми и весьма интересными оттенками.

Благодаря тому, что удалось установить комплементарность определенных рецепторов нейтрофилов, моноцитов, тканевых макрофагов, дендритных клеток, натуральных киллеров конкретным молекулам универсальной патогенности, значительно расширились наши представления о врожденном иммунитете. Особо следует отметить, что в результате полученных неопровержимых данных коренным образом были пересмотрены традиционные представления о характере врожденного иммунитета. Доказано, что процесс распознавания «чужого» врожденным иммунитетом имеет четкую специфичность, поэтому ошибочно считать его неспецифическим. При этом специфическая идентификация «чужого» врожденным иммунитетом в корне отличается от специфического распознавания, которое осуществляется адаптивным иммунитетом [25].

Так, клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, циркулирующие моноциты, тканевые макрофаги, натуральные киллеры) специфически распознают PAMP, которые являются общими для различных микроорганизмов. В то же время клетки приобретенного иммунитета (Т- и В-лимфоциты) способны специфически верифици-

ровать антигены — молекулярные структуры, которые являются исключительно индивидуальными для конкретных возбудителей. При этом важно отметить, что рецепторы клеток врожденного иммунитета, специфически распознающих «чужое», имеют одинаковое строение, что позволяет обнаружить консервативные структуры, общие для различных микроорганизмов. Указанные рецепторы принято обозначать как рецепторы, распознающие патогенный образ (Pattern Recognition Receptors, PRR). При этом установлено, что различные PRR, расположенные на поверхности клеток врожденного иммунитета, строго комплементарны определенным консервативным структурам микроорганизмов (специфичны к конкретным молекулам универсальной патогенности) [25]. На примере толл-подобных рецепторов (Toll-Like Receptors, TLR), которые относятся к PRR, подробнее остановимся на механизмах специфического распознавания PAMP-молекул, которые клетками врожденного иммунитета верифицируются как маркеры «чужого».

Так, установлена комплементарность TLR-2 протеогликанам, которые входят в состав клеточной стенки всех грамположительных бактерий. Следовательно, нейтрофилы, циркулирующие моноциты, тканевые макрофаги и дендритные клетки, на поверхности которых имеются TLR-2, будут специфически распознавать протеогликаны, представленные в структуре бактериальной стенки различных грамположительных бактерий (пневмококки, пиогенные и другие стрептококки, стафилококки и другие грамположительные микроорганизмы). Таким образом, обнаружение грамположительных микробов клетками врожденного иммунитета происходит благодаря специфическому взаимодействию их TLR-2 с протеогликаном клеточной стенки бактерий, которые распознаются как универсальные молекулы патогенности (PAMP). При этом комплементарность TLR-2 одинакова к протеогликанам всех (!) грамположительных бактерий.

В свою очередь, установление строгой комплементарности TLR-4 другой консервативной структуре клеточной стенки микробов — липополисахаридам, которые входят в наружную мембрану грамотрицательных бактерий (менингококк, гонококк, кишечная палочка, клебсиелла, легионелла и др.), позволило понять, каким образом клетки врожденного иммунитета распознают указанных возбудителей. При этом хотелось бы подчеркнуть, что специфическое распознавание «чужого» врожденным иммунитетом направлено исключительно на обнаружение консервативных структур, универсальных для различных микроорганизмов, а не на верификацию конкретного возбудителя. Строение рецепторов Т- и В-клеток, напротив, весьма вариативно, благодаря чему и достигается их исключительная специфичность, направленная на верификацию не просто «чужого», общего для многих возбудителей, а непосредственно антигенов, характеризующих индивидуальные особенности конкретных микроорганизмов. Эта уникальная специфичность обусловлена огромным разнообразием структуры антигенраспознающих центров у рецепторов Т- и В-лимфоцитов. Указанная особенность строения рецепторов Т- и В-клеток (выраженная вариативность антигенраспознающих центров) обусловлена процессами V(D)J-реанжировки (соматическая рекомбинация ДНК) и соматической гипермутации (точечные мутации), постоянно происходящими при дифференцировке и созревании лимфоцитов в ответ на антигенную стимуляцию. В результате достигается колоссальное разнообразие в строении ре-

цепторов Т- и В-клеток, что и позволяет им распознавать исключительно комплементарный антиген из огромного их числа [25].

Кроме того, специфическое распознавание при реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета имеет свои характерные особенности конечного этапа этого процесса. Так, адаптивный иммунитет в результате специфического распознавания не только препятствует распространению возбудителя в организме при первичном его проникновении (тактическая задача), но и формирует иммунологическую память, которая обеспечивает высокоэффективную иммунологическую защиту, направленную против данной конкретной инфекции в дальнейшем (стратегическая задача). И в случае повторного проникновения данного возбудителя в организм он будет максимально быстро распознан и уничтожен благодаря сформированной ранее иммунологической памяти. Врожденный же иммунитет, в отличие от адаптивного, не формирует иммунологическую память. Поэтому каждый последующий раз при вторжении возбудителя в организм нейтрофилы, циркулирующие моноциты, тканевые макрофаги и натуральные киллеры будут заново распознавать универсальные молекулы патогенности, чтобы ликвидировать их носителей, решая тем самым, как и в первый раз, только тактическую задачу по защите организма от инфекции в момент ее проникновения [25].

Специфическое распознавание молекул PAMP (консервативные структуры, общие для различных возбудителей) PRR (TLR и др.) нейтрофилов, моноцитов, тканевых макрофагов, дендритных клеток и натуральных киллеров приводит к активации указанных клеток врожденного иммунитета и сопровождается повышением продукции и секреции различных иммунорегуляторных цитокинов (интерлейкины, интерфероны и др.), антимикробных пептидов и других биологически активных веществ. В результате этого не только возрастает функциональная активность врожденного иммунитета, что определяет эффективное уничтожение возбудителей на этапе их проникновения и первичного распространения в организме (решение тактической задачи), но и инициируется запуск процессов формирования приобретенного иммунитета. При этом благодаря активации клеток врожденного иммунитета и повышению продукции ими различных цитокинов ускоряется созревание дендритных клеток, что обеспечивает адекватную презентацию антигенов. Последнее, в свою очередь, приводит к активному размножению и быстрому созреванию тех Т- и В-лимфоцитов, рецепторы которых распознали антигены возбудителя. В результате значительно возрастает количество лимфоцитов с рецепторами, комплементарными только данным антигенам. При этом на конечном этапе В-лимфоциты трансформируются в плазмочиты, которые начинают вырабатывать антитела, а Т-лимфоциты — в специфические к антигенам данного возбудителя цитотоксические Т-лимфоциты. Одновременно некоторые Т- и В-лимфоциты, рецепторы которых оказались комплементарными антигенам возбудителя, навсегда «запоминают» структуру этих антигенов и становятся клетками иммунологической памяти. В результате создается эффективная иммунологическая защита (специфическая невосприимчивость) организма против данной инфекции на долгие годы и десятилетия (решение стратегической задачи) [25].

Учитывая вышеизложенное, можно более глубоко понять механизм действия БЛ. Так, стало ясно, что активация врожденного иммунитета под действием БЛ проис-

ходит в результате распознавания молекул универсальной патогенности, входящих в состав препаратов. Указанные PAMP-молекулы (протеогликианы, липополисахариды и другие консервативные структуры бактерий) распознаются PRR нейтрофилов, циркулирующих моноцитов, тканевых макрофагов, запуская реализацию описанных выше механизмов врожденного иммунитета, которые обеспечивают противомикробную защиту организма в период проникновения в него возбудителей и первичного их распространения — активируется фагоцитоз бактерий, блокируется репликация вирусов и т. д. Благодаря этому у пациентов, принимающих БЛ, снижается частота острых и рекуррентных респираторных инфекций, уменьшается число обострений хронических и рецидивирующих заболеваний органов дыхания [3–7, 9–12, 14–19, 24].

Особо следует подчеркнуть, что положительные иммунологические эффекты БЛ не ограничиваются только активацией врожденного иммунитета. Прием БЛ приводит также и к одновременному повышению функциональной активности адаптивного иммунитета. Это обусловлено тем, что цитокины, вырабатываемые активированными клетками врожденного иммунитета под действием БЛ, стимулируют созревание дендритных клеток и готовность их к презентации антигенов, в том числе и тех, которые входят в состав бактериальных лизатов. Антигенная презентация сопровождается инициацией реакций адаптивного иммунитета. Так, В-лимфоциты, рецепторы которых комплементарны презентуемому антигену, начинают активно размножаться и в конечном счете трансформируются в плазмочиты. Последние, в свою очередь, начинают синтез и продукцию иммуноглобулинов, комплементарных распознанному антигену, т. е. специфических антител. Таким образом, за счет содержащихся в их составе антигенов лизированных бактерий и молекул универсальной патогенности БЛ активируют механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, что сопровождается адекватным повышением противомикробной резистентности организма в целом. Подчеркнем, что увеличение синтеза и продукции антител в ответ на прием БЛ происходит преимущественно в системе местного иммунитета. В результате этого в слюне, назальной и трахеобронхиальной слизи создаются высокие концентрации специфических иммуноглобулинов против тех бактериальных возбудителей, антигены которых представлены в препаратах. Именно это стало основанием для введения такого названия, как мукозальные вакцины, для характеристики БЛ. Однако угасание указанных иммунологических эффектов в течение нескольких месяцев после отмены БЛ не позволяет рассматривать их в качестве полноценных вакцин, так как отсутствуют доказательства формирования ими полноценной иммунной памяти. Тем не менее существенное снижение частоты острых и рекуррентных респираторных инфекций, а также сокращение рецидивов хронических заболеваний органов дыхания [3–7, 9–12, 14–19, 24] даже после отмены препаратов говорит в пользу того, что антигены БЛ выступают в роли бустера для ранее уже сформированных клеток иммунной памяти. В то же время нельзя исключить, что сохраняющийся терапевтический эффект БЛ после окончания курса лечения обусловлен другими механизмами. В целом же можно сделать вывод, что высокая клиническая эффективность БЛ определяется их позитивным комбинированным влиянием на функциональное состояние как врожденного, так и адаптивного иммунитета.

Расшифровка механизмов действия БЛ позволила высказать предположение, что степень выраженности их иммуномодулирующих эффектов может быть связана с качеством и количеством в их составе неповрежденных фрагментов микробной стенки и антигенов бактерий. Анализ результатов исследований в этом направлении показал, что иммуногенность БЛ действительно зависит от этих параметров. В связи с этим был проведен поиск возможностей увеличения иммуногенности БЛ за счет изменения технологии бактериального лизиса. Было установлено, что замена химического разрушения бактерий на физический лизис (разрушение бактерий под действием высокого давления) позволяет уменьшить повреждение антигенов и фрагментов бактериальной стенки. Благодаря полученным результатам разработан и с успехом внедрен в практику поливалентный механический БЛ (ПМБЛ), характеризующийся высокой иммуногенностью. Последнее объясняется тем, что при изготовлении данного препарата применяется метод механического, а не химического лизиса бактерий, используемого в технологии изготовления всех остальных БЛ [9].

Поливалентный механический БЛ: иммунологические эффекты и клиническая эффективность

В состав ПМБЛ (препарат Исмиген®) входят продукты механического лизиса возбудителей, которые наиболее часто вызывают бактериальные поражения органов дыхания: *Streptococcus pneumoniae* (серотипы: TY1, TY2, TY3, TY5, TY8, TY47), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae b*, *Neisseria catarrhalis*. Препарат выпускается в таблетках для сублингвального применения и разрешен для лечения и профилактики инфекций респираторного тракта у детей старше 3 лет и у взрослых [26]. Особенностью использования препарата является требование исключительно сублингвального приема таблеток. Считается, что это не только позволяет улучшить контакт иммуногенных компонентов БЛ со слизистой ротовой полости (часть слизистой всей дыхательной системы), но и предупреждает воздействие на препараты ферментов желудка и кишечника, что обеспечивает их более высокую клинико-иммунологическую эффективность [9].

Основные иммунологические эффекты ПМБЛ, описанные в ходе клинических и экспериментальных исследований, представлены на рисунке 1. Считаем целесообразным обратить более подробное внимание на анализ результатов некоторых из них. Так, в исследовании В. Morandi et al. [13] установлено позитивное влияние ПМБЛ на дендритные клетки — ускорение их созревания и повышение функциональной активности. При этом указанные иммуностропные эффекты были более выражены у ПМБЛ, чем у молекулярных дериватов бактериальной стенки [13]. Особый интерес представляют также данные о том, что стимулирующее влияние препарата на дендритные клетки приводит к экспрессии молекул коstimуляции Т-лимфоцитов (CD80, CD83), а также молекулярных маркеров зрелости антигенпрезентирующих клеток (CD86). В результате повышается чувствительность дендритных клеток к интерлейкину-2 (ИЛ-2), что определяет их готовность к активации внутриклеточных сигнальных путей. Установлено также, что под

действием ПМБЛ изменяется профиль цитокинов, секретируемых дендритными клетками. Последние при этом начинали активно секретировать те цитокины, которые являются типичными для их зрелого состояния. Принимая во внимание полученные результаты, В. Morandi et al. [13] высказали предположение о том, что ПМБЛ может использоваться одновременно с другими иммуностропными препаратами, если они характеризуются низкой иммуногенностью. Указанная терапевтическая комбинация, по мнению авторов, позволит повысить эффективность этих препаратов за счет адьювантных свойств ПМБЛ.

Анализируя результаты серии исследований [27–29], можно сделать вывод, что ПМБЛ характеризуется выраженным позитивным влиянием на адаптивный иммунитет, преимущественно на местное его звено. Так, на фоне лечения ПМБЛ в слюне существенно увеличивалась концентрация специфических sIgA ко всем возбудителям, входящим в состав препарата. Кроме того, G. Lanzilli et al. [28] показали, что одновременно повышается количество CD24⁺/CD27⁺ и CD25⁺-клеток. Это позволило сделать вывод, что препарат обладает способностью одновременно стимулировать врожденный и приобретенный иммунитет. При этом авторы подчеркивают, что адаптивный иммунный ответ под действием ПМБЛ формируется преимущественно в системе местного иммунитета [28]. Последнее подтверждается результатами исследования [29], согласно которым использование ПМБЛ сопровождается повышением опсонизирующей активности слюны против тех возбудителей, антигены которых содержатся в препарате. Параллельно было установлено позитивное влияние препарата на врожденный иммунитет: например, он повышал функциональную активность фагоцитирующих клеток и увеличивал количество натуральных киллеров (см. рис. 1). Кроме этого, повышалась продукция таких цитокинов, как ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12 и интерферон γ . Представленные выше данные свидетельствуют о том, что ПМБЛ положительно влияет на все ключевые звенья иммунитета, обеспечивая у подавляющего большинства пациентов улучшение клинической картины и снижение уровня респираторной заболеваемости в целом [27–31].

Аналогичные результаты, свидетельствующие о высокой лечебно-профилактической эффективности ПМБЛ у пациентов с рекуррентной респираторной инфекцией (РРИ), были получены и в других клинических исследованиях [8, 9, 13]. В этой связи считаем целесообразным представить и собственные результаты двух наблюдательных проектов, в которых изучались переносимость, а также профилактическая и терапевтическая эффективность препарата Исмиген® у детей [19, 24]. Применение ПМБЛ у 27 организованных детей дошкольного возраста (средний возраст 4,3±0,6 года) с РРИ позволило добиться положительного клинического результата в 77,8% наблюдений. Так, на фоне трехмесячного курса лечения и в течение последующих 9 мес. наблюдения заболеваемость респираторными инфекциями снизилась в 2,8 раза ($p<0,05$), лихорадочный период при эпизодах респираторной инфекции сократился в 2,9 раза ($p<0,05$), потребность в противовирусных лекарственных средствах уменьшилась в 2,7 раза ($p<0,05$), антибиотиков — в 1,7 раза. Благодаря снижению респираторной заболеваемости дети стали в 2,6 раза реже пропускать занятия ($p<0,05$) [19]. Целью нашей следующей наблюдательной программы было уточнение профилактических возможностей препарата

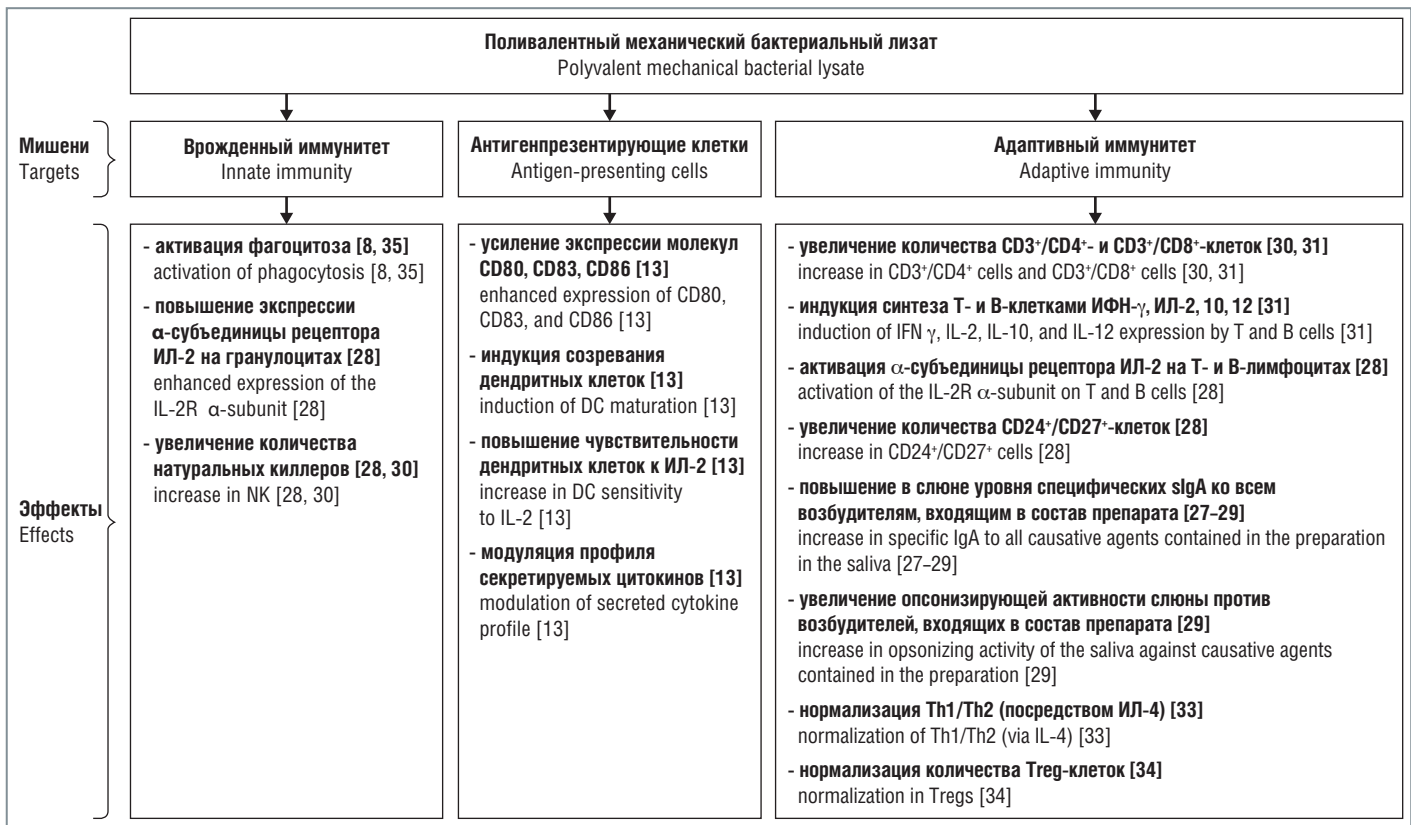


Рис. 1. Основные иммунологические эффекты ПМБЛ

Fig. 1. Key immunological effects of PMBL

Исмиген® по предупреждению ОРИ и снижению респираторной заболеваемости в целом у детей во вновь образованных коллективах. Под наблюдением находились 74 ребенка (средний возраст 11,6±0,7 года), которые в период адаптации к вновь образованному коллективу получали с профилактической целью Исмиген® по стандартной схеме [26]. Применение препарата в период адаптации к новому коллективу сопровождалось снижением респираторной заболеваемости (31,1% детей в течение 6 мес. вообще не болели, 50,0% — болели не более 1 раза, средний уровень месячной заболеваемости не превышал 0,26 эпизода на 1 ребенка в месяц), а также сокращением числа бактериальных осложнений и значительным уменьшением частоты (до 5,4%) использования антибиотиков. Наш опыт применения препарата Исмиген® позволил сделать выводы, аналогичные выводам других авторов, о хорошей переносимости и высокой безопасности препарата [19, 26].

Отдельного внимания заслуживают результаты систематического обзора, посвященного неспецифическим иммуномодуляторам у педиатрических пациентов, и данные метаанализа рандомизированных клинических исследований по изучению безопасности и эффективности ПМБЛ у детей с РРИ [14, 17]. Так, метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных среди детей с РРИ и рецидивирующими заболеваниями органов дыхания (345 детей, из них ПМБЛ получали 192 ребенка, плацебо — 153 ребенка), показал достоверное снижение заболеваемости респираторными инфекциями. У каждого пациента, получавшего ПМБЛ, удалось предупредить в среднем 2,2 эпизода инфекций органов дыхания (Q-value 0,82; df=2 (p=0,960); I² 0%; Tau2=0,00; Test of overall effect: Z=-4,089, от -3,260 до -1,147) [14].

В целом накопленный опыт применения ПМБЛ у детей с острыми, рекуррентными и хроническими заболеваниями органов дыхания дает основания сделать вывод о его хорошей переносимости, безопасности и высокой клинико-иммунологической эффективности [8, 9, 13, 14, 19, 24, 27–32].

В последние годы были опубликованы результаты экспериментальных и клинических исследований применения препарата Исмиген® у пациентов с аллергическими заболеваниями органов дыхания (бронхиальная астма, аллергический ринит) [33–36]. В работах была не только показана хорошая переносимость ПМБЛ у данных групп пациентов, но и сформулированы весьма обнадеживающие и перспективные выводы, требующие дальнейшего изучения в крупных рандомизированных клинических исследованиях: использование препарата в комплексной терапии бронхиальной астмы и аллергического ринита может позволить надежнее контролировать течение указанных заболеваний. При этом отмеченный лечебно-профилактический эффект авторы связывают с нормализацией процессов поляризации вектора иммунного ответа и приведения к адекватному уровню Th1/Th2, что сопровождается уменьшением эозинофилии, а также снижением продукции ИЛ-4 и синтеза IgE [33–36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изложенные выше традиционные представления о механизмах действия БЛ, а также описанные иммуномодулирующие эффекты логичны и подкреплены результатами многочисленных исследований. На определенном этапе это позволило считать, что основные звенья фармакодинамики БЛ достаточно полно описаны и возможна лишь бо-

лее глубокая их детализация. Между тем появившиеся в последние годы данные заставляют задуматься о том, что, вероятно, не все ключевые механизмы действия БЛ расшифрованы. Так, результаты экспериментальных исследований [37] свидетельствуют о сохранении профилактического эффекта БЛ даже при высокой степени лизиса бактерий, при котором в препарате остаются лишь мелкие пептиды или их небольшие фрагменты, которые не обладают антигенными свойствами. На основании полученных данных авторы высказывают предположение о том, что развитие протективного эффекта БЛ может быть обусловлено какими-то другими, пока еще не описанными механизмами. В этом отношении в качестве дополнительного фармакодинамического эффекта БЛ может представлять интерес концепция тренированного иммунитета, активно изучаемая в последнее десятилетие [37–39]. Концепция тренированного иммунитета описывает долгосрочное функциональное перепрограммирование клеток врожденного иммунитета, которое вызывается экзогенными или эндогенными повреждениями и которое приводит к измененному ответу на второй вызов после возврата в неактивированное состояние. Вторичный ответ на последующий неспецифический стимул может быть изменен таким образом, что клетки реагируют сильнее, чем при первичном ответе. При этом важно подчеркнуть, что понятие тренированного иммунитета представляет собой концепцию долгосрочной адаптации клеток врожденного иммунитета, а не конкретную транскрипционную или функциональную программу. В отличие от адаптивных иммунных ответов, тренированный иммунитет опосредует эпигенетическое перепрограммирование транскрипционных путей, а не рекомбинацию генов. Доказано, что эффекты тренированного иммунитета обратимы и сохраняются значительно меньшее время, чем классическая эпитоп-специфическая адаптивная иммунологическая память [37–39].

Таким образом, возможно, мы находимся в самом начале нового понимания одного из многочисленных позитивных эффектов БЛ, комбинация которых наряду с уже расшифрованными позволяет добиваться положительных лечебно-профилактических результатов при использовании их у детей и взрослых.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию «Сотекс» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgements

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

Литература

1. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2018: справочник. М.: Боргес; 2018.
2. Kimberlin D.W., ed. Red Book: 2018–2021. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed., ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
3. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С. и др. Иммунопрофилактика острых респираторных инфекций: рутинная практика и новые возможности. Лечащий врач. 2015;4:51–55.
4. Jara-Perez J.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. Clin Ther. 2000;22(Suppl. 6):748–749.

5. Заплатников А.Л. Иммунокорректоры бактериального происхождения в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Российский педиатрический журнал. 2002;1:45–48.
6. Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H. et al. BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. Chest. 2002;122:2042–2049.
7. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Патогенетические основы применения бактериальных иммуномодуляторов у часто болеющих детей. Вопросы современной педиатрии. 2003;1:85–88.
8. Lanzilli G., Falchetti R., Tricarico M. et al. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. Int J Immunopathol Pharmacol. 2005;18:245–254. DOI: 10.1177/039463200501800207.
9. Macchi A., Vecchia L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. Arzneimittelforschung. 2005;55:276–281.
10. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
11. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. М.: МЦФЭР; 2007.
12. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. World J Pediatr. 2010;6(1):5–12. DOI: 10.1007/s12519-010-0001-x.
13. Morandi B., Agazzi A., D'Agostino A. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. Immunol Lett. 2011;138(1):86–91. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.03.006.
14. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2012;25(1):62–68. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
15. Карпова Е.П., Заплатников А.Л., Тулупов Д.А. Иммунопрофилактика инфекций верхнего отдела респираторного тракта у часто болеющих детей. Вестник оториноларингологии. 2015;5:80–84. DOI: 10.17116/otorino201580580-84.
16. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. Практическая медицина. 2016;3(95):120–125.
17. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018;18(3):198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
18. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. International Immunopharmacology. 2018;54:98–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
19. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Глухарева Н.С. и др. Поливалентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016;95(6):96–101.
20. Janeway C.A.Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 1989;54 Pt 1:1–13. DOI: 10.1101/sqb.1989.054.01.003.
21. Janeway C.A.Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. Immunol Today. 1992;13(1):11–16. DOI: 10.1016/0167-5699(92)90198-G.
22. Medzhitov R., Janeway C.A.Jr. How does the immune system distinguish self from nonself? Semin Immunol. 2000;12:185–188. DOI: 10.1006/smim.2000.0230.
23. Janeway C.A.Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol. 2002;20:197–216. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
24. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Сугян Н.Г. и др. Лечебно-профилактическая эффективность поливалентного механического бактериального лизата и перспективы его применения в педиатрической практике. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019;98(2):113–119.

25. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Исмиген®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b4a8cd7-ed2c-4749-8937-93cc4e846baf&t= (дата обращения: 28.05.2021).
27. Rossi G.A., Peri C., Raynal M.E. et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett.* 2003;86(1):85–91.
28. Lanzilli G., Falchetti R., Cottarelli A. et al. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B-lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(3):551–559.
29. Braido F., Schenone G., Palleschini E. et al. The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25(3):477–485.
30. Lanzilli G., Traggiati E., Braido F. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells. *Immunol Lett.* 2013;149(1–2):62–67.
31. Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates. *Acta Biomed.* 2004;75(3):171–178.
32. Aksic O., Cattaneo L., Rosaschino F. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent mechanical bacterial lysate in a population 180 school-age children with recurrent respiratory infections. *GEA.* 2005;2:1–4.
33. Banche G., Allizond V., Mandras N. et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20:129–138.
34. Bartkowiak-Emeryk M. The influence of polyvalent mechanical bacterial lysate on immunological parameters in asthmatic children. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress. 17–21 June 2017, Helsinki: Abstract 0078.
35. Маркова Т.П., Ким М.Н., Чуви́рова А.Г. Исмиген в комплексном лечении детей с бронхиальной астмой. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2017;96(4):159–165. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-159-165.
36. Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Roliński J. et al. Impact of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):10. DOI: 10.1186/s13223-020-00503-4.
37. Ferrara F., Rial A., Suárez N., Chabalgoity J.A. Polyvalent Bacterial Lysate Protects Against Pneumonia Independently of Neutrophils, IL-17A or Caspase-1 Activation. *Front Immunol.* 2021;12:562244. DOI: 10.3389/fimmu.2021.562244.
38. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011;9:355–361. DOI: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
39. Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:375–388. DOI: 10.1038/s41577-020-0285-6.
7. Markova T.P., Chuvirov D.G. Pathogenetic mechanism of bacterial immune modulators' action in children with common cold. *Current Pediatrics.* 2003;1:85–88 (in Russ.).
8. Lanzilli G., Falchetti R., Tricarico M. et al. In vitro effects of an immunostimulating bacterial lysate on human lymphocyte function. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18:245–254. DOI: 10.1177/039463200501800207.
9. Macchi A., Vecchia L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Arzneimittelforschung.* 2005;55:276–281.
10. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
11. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotropic drugs: principles of application and clinical efficacy. М.: MCFER; 2007 (in Russ.).
12. Schaad U.B. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr.* 2010;6(1):5–12. DOI: 10.1007/s12519-010-0001-x.
13. Morandi B., Agazzi A., D'Agostino A. et al. A mixture of bacterial mechanical lysates is more efficient than single strain lysate and of bacterial-derived soluble products for the induction of an activating phenotype in human dendritic cells. *Immunol Lett.* 2011;138(1):86–91. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.03.006.
14. Cazzola M., Anapurapu S., Page C.P. Polyvalent mechanical bacterial lysate for the prevention of recurrent respiratory infections: a meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(1):62–68. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.11.002.
15. Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Tulupov D.A. Immunoprophylaxis of infections of the upper respiratory tract in the frequently ill children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2015;80(5):80–84 (in Russ.) DOI: 10.17116/otorino201580580-84.
16. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. *Practical medicine.* 2016;3(95):120–125 (in Russ.).
17. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(3):198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
18. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *International Immunopharmacology.* 2018;54:98–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
19. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Gluhareva N.S. et al. Polyvalent mechanical bacterial lysate in children with recurrent infections of the respiratory system: using experience, efficacy and safety. *Pediatrics.* 2016;95(6):96–101 (in Russ.).
20. Janeway C.A.Jr. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1989;54 Pt 1:1–13. DOI: 10.1101/sqb.1989.054.01.003.
21. Janeway C.A.Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today.* 1992;13(1):11–16. DOI: 10.1016/0167-5699(92)90198-G.
22. Medzhitov R., Janeway C.A.J. How does the immune system distinguish self from nonself? *Semin Immunol.* 2000;12:185–188. DOI: 10.1006/snim.2000.0230.
23. Janeway C.A.Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197–216. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359.
24. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Sugyan N.G. et al. Therapeutic and prophylactic efficacy of polyvalent mechanical bacterial lysate and prospects for its use in pediatric practice. *Pediatrics.* 2019;98(2):113–119 (in Russ.).
25. Khaïtov R.M. Immunology. М.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).
26. Instructions for medical use of the drug Ismigen®. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4b4a8cd7-ed2c-4749-8937-93cc4e846baf&t= (access date: 05.28.2021) (in Russ.).
27. Rossi G.A., Peri C., Raynal M.E. et al. Naturally occurring immune response against bacteria commonly involved in upper respiratory tract infections: analysis of the antigen-specific salivary IgA levels. *Immunol Lett.* 2003;86(1):85–91.

References

1. Tatchenko V.K., Ozeretskovsky N.A., Fedorov A.M. Immunoprophylaxis-2018: a handbook. М.: Borges; 2018 (in Russ.).
2. Kimberlin D.W., ed. Red Book: 2018–2021. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed., ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
3. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Gluhareva N.S. et al. Immunoprophylaxis of acute respiratory infections: routine practice and new opportunities. *Lechaschi Vrach.* 2015;4:51–55 (in Russ.).
4. Jara-Perez J.V., Berber A. Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther.* 2000;22(Suppl. 6):748–749.
5. Zaplatnikov A.L. Immunocorrectors of bacterial origin in the prevention and treatment of respiratory infections in children. *Russian Pediatric Journal.* 2002;1:45–48 (in Russ.).
6. Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H. et al. BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest.* 2002;122:2042–2049.

28. Lanzilli G., Falchetti R., Cottarelli A. et al. In vivo effect of an immunostimulating bacterial lysate on human B-lymphocytes. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(3):551–559.
29. Braido F., Schenone G., Palleschini E. et al. The relationship between mucosal immunoresponse and clinical outcome in patients with recurrent upper respiratory tract infections treated with a mechanical bacterial lysate. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25(3):477–485.
30. Lanzilli G., Traggiati E., Braido F. et al. Administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate to elderly patients with COPD: Effects on circulating T, B and NK cells. *Immunol Lett.* 2013;149(1–2):62–67.
31. Rosaschino F., Cattaneo L. Strategies for optimizing compliance of paediatric patients for seasonal antibacterial vaccination with sublingually administered Polyvalent Mechanical Bacterial Lysates. *Acta Biomed.* 2004;75(3):171–178.
32. Aksic O., Cattaneo L., Rosaschino F. Evaluation of the clinical efficacy of a new polyvalent mechanical bacterial lysate in a population 180 school-age children with recurrent respiratory infections. *GEA.* 2005;2:1–4.
33. Banche G., Allizond V., Mandras N. et al. Improvement of clinical response in allergic rhinitis patients treated with an oral immunostimulating bacterial lysate: in vivo immunological effects. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2007;20:129–138.
34. Bartkowiak-Emeryk M. The influence of polyvalent mechanical bacterial lysate on immunological parameters in asthmatic children. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress.* 17–21 June 2017, Helsinki: Abstract 0078.
35. Markova T.P., Kim M.N., Chuvirova A.G.. Ismigen® in complex treatment of children with bronchial asthma. *Pediatrics.* 2017;96(4):159–165 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-159-165.
36. Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk A., Roliński J. et al. Impact of Polyvalent Mechanical Bacterial Lysate on lymphocyte number and activity in asthmatic children: a randomized controlled trial. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):10. DOI: 10.1186/s13223-020-00503-4.
37. Ferrara F., Rial A., Suárez N., Chabalgoity J.A. Polyvalent Bacterial Lysate Protects Against Pneumonia Independently of Neutrophils, IL-17A or Caspase-1 Activation. *Front Immunol.* 2021;12:562244. DOI: 10.3389/fimmu.2021.562244.
38. Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe.* 2011;9:355–361. DOI: 10.1016/j.chom.2011.04.006.
39. Netea M.G., Dominguez-Andres J., Barreiro L.B. et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:375–388. DOI: 10.1038/s41577-020-0285-6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии им. профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Гириня 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.

Свиницкая Виктория Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Леписева Инга Владимировна — главный врач ГБУЗ «ДРБ»; 185000, Россия, г. Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Лешик Мария Владимировна — врач-педиатр, соискатель кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.07.2021.

Поступила после рецензирования 09.08.2021.

Принята в печать 27.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Neonatology named after prof. V.V. Gavryushov, Professor of the Academician G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Vice-rector for Academic Affairs, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya, Moscow, 123836, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Asiya A. Girina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Pediatrics with the Courses of Immunology and Allergy, Khanty-Mansi State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Viktoriya I. Svintsitskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Academician G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya, Moscow, 123836, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Inga V. Lepiseva — Head Doctor, Children's Republican Hospital; 58, Parkovaya str., Petrozavodsk, 185000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Maria V. Leshik — pediatrician, postgraduate student of the Academician G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya, Moscow, 123836, Russian Federation.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 23.07.2021.

Revised 09.08.2021.

Accepted 27.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-292-297

Постинфекционный вариант синдрома раздраженного кишечника у детей

Д.В. Печкуров, А.А. Тяжева

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одной из наиболее распространенных форм функциональных расстройств органов пищеварения как у взрослых, так и у детей и подростков. В обзоре рассмотрены вопросы этиологии и патогенеза СРК, в частности одной из его форм — постинфекционного СРК (ПИ-СРК), ассоциированного с перенесенной острой кишечной инфекцией. В данном обзоре обсуждаются факторы риска, вопросы диагностики и лечения ПИ-СРК. Авторы приводят собственное клиническое наблюдение развития ПИ-СРК у ребенка с описанием тактики диагностического поиска и лечения. Лечение больных с СРК заключается в коррекции диеты и образа жизни, приеме фармакологических средств, применении психотерапевтических методов воздействия. Представленное клиническое наблюдение актуально для клиницистов, поскольку в настоящее время только предпринимаются попытки систематизировать рекомендации по диагностике и лечению ПИ-СРК. Специфические лечебные рекомендации для ПИ-СРК не разработаны, что часто затрудняет постановку диагноза этой формы СРК и приводит к более позднему началу терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром раздраженного кишечника, функциональные расстройства органов пищеварения, прокинетики, синбиотик, Максилак.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Печкуров Д.В., Тяжева А.А. Постинфекционный вариант синдрома раздраженного кишечника у детей. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(3):292–297. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-292-297.

Postinfectious irritable bowel syndrome in children

D.V. Pechkurov, A.A. Tyazheva

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders in adults, children, and adolescents. This paper reviews the etiology and pathogenesis of IBS, particularly one of its subtypes, postinfectious IBS, associated with a prior acute intestinal infection. The authors discuss risk factors, diagnosis, and treatment for postinfectious IBS and describe diagnostic search and therapeutic algorithm in a child. Treatment for IBS involves changes in diet and lifestyle, pharmacotherapy, and psychotherapy. This case report is interesting for clinicians since only attempts are made to systematize guidelines on the diagnosis and treatment for postinfectious IBS. However, specific management strategies for this condition are scarce, making the diagnosis difficult and resulting in treatment delay.

KEYWORDS: irritable bowel syndrome, functional gastrointestinal disorders, prokinetic agent, synbiotic, Maxilac.

FOR CITATION: Pechkurov D.V., Tyazheva A.A. Postinfectious irritable bowel syndrome in children. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(3):292–297 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-292-297.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одной из наиболее распространенных форм функциональных расстройств органов пищеварения (ФРОП) не только у взрослых, но и у детей и подростков. Распространенность СРК варьирует в пределах 10–15% [1, 2]. Считается, что СРК характерен в большей степени для лиц молодого и среднего возраста, среди пациентов преобладают лица, не достигшие 50 лет [2, 3]. Подъем заболеваемости СРК приходится и на подростковый возраст, в котором частота встречаемости достигает 35%. У детей до 6 лет с ФРОП, протекающими с абдоминальными болями, СРК диагностируется в четверти случаев, причем, как правило, в этой возрастной группе он развивается в исходе острых кишечных инфекций (ОКИ) [4, 5].

Все формы СРК оказывают значительное влияние на качество жизни, вызывают тревожность у пациентов, что в свою очередь снижает эффективность лечения. Все это подчеркивает клиническую и социальную значимость данного заболевания [6–8].

СРК: КЛАССИФИКАЦИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Согласно определению Римских критериев IV и Российских рекомендаций у детей СРК определяется как симптомокомплекс, проявляющийся ненормальной частотой стула (4 или более раз в день либо 2 и менее раз в неделю), нарушением его формы и консистенции, изменением акта дефекации в виде дополнительных усилий или им-

перативности позывов с наличием в стуле слизи и вздутием живота [1, 9]. Обязательными условиями диагноза СРК является взаимосвязь симптомов, прежде всего абдоминальных болей, с актом дефекации: улучшение после дефекации, связь болей с изменениями частоты или консистенции стула [9]. На сегодняшний день общепризнана биопсихосоциальная модель развития СРК, согласно которой ключевая роль в формировании патологии принадлежит взаимодействию двух основных групп патогенетических механизмов: психосоциальных и сенсомоторных. Иными словами, в основе СРК лежит нарушение нейрогуморальной регуляции оси «головной мозг — кишечник», связанное с психоэмоциональной сферой, вегетативными расстройствами и повышенной висцеральной чувствительностью [10, 11]. В последнее время к этим ключевым позициям добавились, по новым данным, так называемые «периферические» механизмы развития СРК: неспецифическое воспаление, изменения экспрессии белков плотных контактов, повышенная проницаемость эпителия кишечника [12].

О.В. Гаус и соавт. [13] указывают на особую роль энтеральной нервной системы (ЭНС) в регуляции функций кишечника. Основным каналом связи ЭНС с головным мозгом является блуждающий нерв. Все звенья рефлекторных путей ЭНС начинаются и заканчиваются на уровне кишечника, что лежит в основе формирования своеобразных «механизмов памяти» и способствует хронизации СРК.

Причиной боли у больных СРК выступает так называемый феномен висцеральной гиперчувствительности [13]. На возможную триггерную роль когнитивно-поведенческих расстройств в формировании СРК указывают М.Дж. Спенсера и соавт. [14]: высокий уровень тревожности, негативное восприятие болезни, депрессия, ипохондрия увеличивают риск развития СРК после перенесенной кишечной инфекции.

Согласно действующей классификации выделяют варианты СРК по преобладанию клинических признаков:

- ♦ с запорами;
- ♦ с диареей;
- ♦ неспецифический, или смешанный, вариант.

По этиологическим механизмам выделяют следующие варианты СРК:

- ♦ классический, индуцированный стрессом;
- ♦ связанный с пищевой непереносимостью, индуцированный пищей;
- ♦ постинфекционный, ассоциированный с перенесенной ОКИ (ПИ-СРК).

Считается, что от 3% до 33% больных, перенесших инфекционный гастроэнтерит, отмечают впоследствии симптомы ПИ-СРК [15]. Впервые описание ПИ-СРК выполнил G.T. Stewart [16] в 1950 г. по данным наблюдения за пациентами, перенесшими дизентерию. ПИ-СРК развивается у 4–32% пациентов после перенесенного бактериального гастроэнтерита, вызванного бактериями родов *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* [17]. В настоящее время доказано, что не только острые бактериальные гастроэнтероколиты являются серьезным фактором риска развития ПИ-СРК, но и вирусные инфекции [13]. Например, ПИ-СРК у детей, перенесших ротавирусную инфекцию, развивается в 24,6% случаев [18]. А.А. Белова и соавт. [19] сообщают, что лямблиоз повышает риск развития ПИ-СРК, оказывая влияние на видовой состав и раз-

нообразии микробиоты кишечника, метаболизм хозяина, иммунный ответ, слизистый барьер и моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Ряд факторов, таких как молодой возраст, женский пол, продолжительность диареи, тяжесть течения ОКИ, могут увеличить риск развития ПИ-СРК [20–23]. М. Thabane et al. [23] установили, что риск развития ПИ-СРК после ОКИ повышается в 6 раз, при этом к факторам риска относятся молодой возраст, продолжительная лихорадка, наличие тревожности и депрессии. Риск развития ПИ-СРК увеличивается как минимум в 2 раза при длительности диареи более 1 нед. и более чем в 3 раза при длительности диареи свыше 3 нед. Кроме того, на частоту развития СРК оказывает влияние выраженность местного воспалительного процесса, увеличивая риск развития ПИ-СРК при наличии гемоколита [20, 22].

ПИ-СРК развивается в результате реакции иммунной системы на инфекционный агент с последующим ослаблением иммунного ответа. У пациентов регистрируют слабовыраженное воспаление толстой кишки и увеличение кишечной проницаемости, что подтверждается повышением уровня цитокинов (интерлейкины 4, 6, 10, фактор некроза опухоли- α) [18]. Выявлена связь между развитием ПИ-СРК и однонуклеотидной заменой в промоторе гена *CDH1* [17]. По данным К.А. Gwee et al. [24], при исследовании биоптатов слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК было зарегистрировано увеличение количества энтерохроматинных клеток, тучных клеток и Т-лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки. Установлено, что воспаление слизистой оболочки кишки при ОКИ приводит к повышению висцеральной чувствительности [25].

Роль микробиома в патогенезе ПИ-СРК

Доказана роль микробиома в развитии ПИ-СРК. Нарушение микробиологической экосистемы может приводить к сдвигам в составе желчных кислот, цитокинов и иммунной среды, что способно повлиять на эпителиальную и нервно-мышечную функцию и вызвать еще большее нарушение в составе микробиома. При ПИ-СРК чаще обнаруживается снижение числа бактерий, относящихся к роду *Bacteroidetes*, в то время как при других вариантах СРК нарушается соотношение *Firmicutes*/*Bacteroidetes* [15, 26]. Из бактерий, продуцирующих бутират, у пациентов с ПИ-СРК было обнаружено снижение числа бактерий рода *Subdoligranulum*, отвечающих за синтез интерлейкина 1 β [27]. Это указывает на специфическую активность иммунной системы против симбиотических микробов в период патологических состояний и предполагает сложное и двунаправленное взаимодействие между микробиотой и иммунным ответом, возникающим при ПИ-СРК.

Диагностика и лечение СРК

В настоящее время предпринимаются попытки систематизировать рекомендации по диагностике и лечению ПИ-СРК, при этом специфические лечебные рекомендации для ПИ-СРК не разработаны, что часто затрудняет постановку диагноза этой формы СРК и приводит к более позднему старту терапии. До последнего времени считалось, что диагноз ПИ-СРК может быть поставлен после

комплексного обследования (эндоскопические методы исследования, КТ-колонография), позволяющего исключить у пациента органические заболевания ЖКТ [17], однако в последнее время опубликован ряд работ [1, 9, 10, 28], которые продемонстрировали, что дополнительные инструментальные исследования не имеют значимой диагностической ценности у большинства больных СРК без симптомов тревоги.

Лечение ПИ-СРК, как правило, симптоматическое и включает в себя диетические рекомендации, спазмолитики, пробиотики, кишечные антисептики, антидиарейные средства или слабительные в зависимости от преобладающих симптомов. Лечение может включать психотерапию и антидепрессанты [1, 9, 28]. В лечении ПИ-СРК важно не только купирование абдоминального синдрома, но и воздействие на основные звенья патогенеза, поскольку купирование абдоминального синдрома влияет на качество жизни и степень выраженности тревоги у пациента, а патогенетическая терапия – на качество жизни и на объективный статус пациента. Одним из универсальных препаратов является тримебутин (Необутин®). Помимо способности модулировать висцеральную гиперчувствительность и модифицировать субъективное восприятие боли, тримебутин обладает неспецифическим сродством к периферическим δ -, μ - и κ -рецепторам, не проявляя селективности ни к одному из них, благодаря чему может как усиливать, так и угнетать перистальтику ЖКТ в зависимости от предшествовавшей настройки рецепторов [29].

Поскольку ПИ-СРК – это состояние с четким инфекционным триггером, который приводит к нарушению нормальной микрофлоры, важным моментом в лечении ПИ-СРК является воздействие на ось «микробиота – кишечник – мозг» путем включения в схемы лечения пробиотиков и синбиотиков. На сегодняшний день согласно Римским критериям IV пробиотики входят в схемы терапии СРК. На фоне комбинированной терапии с применением пробиотика и тримебутина при СРК улучшения удалось достичь у 81,8% пациентов [30].

Эффективность пробиотической терапии зависит от соответствия применяемых штаммов определенным требованиям: они должны быть фенотипически и генотипически идентифицируемыми, обладать кислотоустойчивостью и быть безопасными. Представителем подобных синбиотиков является Максилак®. Благодаря применению инновационной технологии производства – MURE (Multi Resistant Encapsulation) бактерии, присутствующие в синбиотике Максилак®, защищены от кислого содержимого желудочного сока, солей желчи и пищеварительных ферментов. Такая защита позволяет им адаптироваться и прижиться в просвете кишечника, сохранив высокую биологическую активность.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПИ-СРК

Пациент М., 9 лет, поступил с жалобами на абдоминальные боли, преимущественно по утрам, сопровождающиеся учащенным до 3–4 раз в день неоформленным стулом со слизью. Болевой синдром ослабевал или купировался после дефекаций. Вышеуказанные жалобы наблюдались в течение 7 мес. Из анамнеза известно, что 8 мес. назад ребенок перенес острый инфекционный гастроэнтероколит сальмонеллезной этиологии тя-

желой степени, по поводу которого получал антибактериальную терапию (цефтриаксон) и кишечные антисептики (нифуроксазид). Выписан домой с минимальными диспепсическими симптомами, неоформленным стулом. Через 2 нед. появились боли в животе, преимущественно по утрам, купирующиеся после акта дефекации, стул кашицеобразный со слизью. Еще через 7 дней частота стула увеличилась до 3 раз в день. Лечились самостоятельно, применяя препараты панкреатина и спазмолитики, без эффекта. Через 1 мес. обратились к педиатру по месту жительства. При обследовании по результатам клинического анализа крови не было обнаружено анемии и воспалительных изменений; в копрограмме стеаторея 2 типа, большое количество йодофильной флоры, слизи. Мазок на дизентерийную группу, сальмонеллез трехкратно показал отрицательный результат. Были назначены энтеросорбенты, нитрофураны повторным курсом и спазмолитики. На фоне лечения интенсивность болевого синдрома уменьшилась, но боли возникали несколько раз в неделю, преимущественно по утрам, стул полуоформленный, тип 4–5 по Бристольской шкале, 1–2 раза в день. После курса лечения педиатром было рекомендовано ограничение объема потребления продуктов, содержащих пищевые волокна, на этом фоне боли, купирующиеся после дефекации, беспокоили ребенка 1–2 раза в неделю. Через 1 мес. после лечения, на этапе расширения диеты, вновь участились боли в животе, сопровождающиеся отхождением кашицеобразного стула со слизью. В течение месяца лечились самостоятельно, принимая энтеросорбенты, ферментные препараты с непродолжительным положительным эффектом.

Учитывая сохраняющиеся жалобы, ребенка направили на обследование в центральную районную больницу по месту жительства. При обследовании клинические и биохимические анализы крови были в пределах нормы, при УЗИ органов брюшной полости патологических изменений не выявлено. При микробиологическом исследовании кала высевалась условно-патогенная флора. В стационаре были назначены антибактериальные препараты (цефалоспорины 4-го поколения), энтеросорбенты, ферменты, спазмолитики. На фоне лечения динамика положительная, болевой синдром купирован, стул 1–2 раза в день, полуоформленный (тип 4–5 по Бристольской шкале). Через 2 нед. после лечения мать ребенка отметила появление болевого синдрома и учащение стула при употреблении молочных продуктов. Было исключено молоко, но болевой синдром сохранялся. Через некоторое время вновь участился стул до 3 раз в день. При обследовании отмечалось повышение уровня кальпротектина до 180 мкг/л. Ребенок был направлен на консультацию к гастроэнтерологу. При осмотре отмечено, что ребенок мнительный, с выраженным беспокойством по отношению к своему здоровью, проявляет особую тревожность по поводу вынужденных пропусков в школе из-за нарушения здоровья. Мать ребенка плаксива, излишне эмоциональная. При сборе анамнеза установили, что ранее ребенок был пролечен по поводу ламблеоза, после чего отмечались редкие боли в животе, купируемые самостоятельно без лечения. За последние 4 мес. вес ребенка снизился на 2 кг.

Учитывая наличие «симптомов тревоги» – снижение массы тела, кровь в стуле, повышение фекального кальпротектина, назначено стационарное обследование

с проведением колоноскопии. По данным клинического анализа крови: лейкоциты $4,88 \times 10^9$ /л (эозинофилы 1%, палочкоядерные 4%, сегментоядерные 65%, моноциты 3%, лимфоциты 27%), эритроциты $4,48 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 139 г/л, тромбоциты 286×10^9 /л, СОЭ 5 мм/ч. По данным копрограммы: консистенция кала мягкая, цвет коричнево-красный, реакция кислая, скрытая кровь отрицательно (отр.), мышечные волокна без исчерченности положительно (полож.), с исчерченностью отр., соединительная ткань отр., жир нейтральный отр., жирные кислоты отр., растительная клетчатка отр., крахмал отр., внутриклеточный отр., внеклеточный отр., лейкоциты отр., эритроциты отр., яйца гельминтов отр., дрожжевые грибки полож.

Проведен дыхательный водородный тест с лактулозой, выявлена высокая бактериальная контаминация тонкой кишки. При анализе кала на условно-патогенную флору высеяны *Escherichia coli* (лактозонегативная) 10^9 КОЕ/г, *Enterobacter cloacae* $1,4 \times 10^8$ КОЕ/г, *Proteus mirabilis* 2×10^7 КОЕ/г. По данным колоноскопии определялся эритематозный проктосигмоидит, терминальный илеит. При морфологическом исследовании биоптата тонкой кишки были выявлены признаки диффузной слабовыраженной лимфоплазмодитарной инфильтрации собственной пластинки. При проведении биопсии слизистой поперечной ободочной кишки были выявлены отек, диффузная полиморфноклеточная инфильтрация. По данным биопсии материала слизистой нисходящей ободочной кишки: отек, очаговая полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация, слизь. При проведении биопсии материала слизистой сигмовидной кишки отмечены умеренно выраженный отек, полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация, биопсии материала прямой кишки: очаговая и полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация. С учетом основных симптомов ПИ-СРК был назначен курс терапии тримебутином, диоктаэдрическим смектитом, а также мультиштаммовым синбиотиком Максилак®, психотропными препаратами. Через 1 мес. от начала лечения у пациента отмечено значительное улучшение: стул не чаще 1–2 раз утром после завтрака. При этом сохранялись проявления депрессии, тревожность. Пациенту была дана рекомендация принимать тримебутин по потребности при болях в животе, назначены повторный курс синбиотика и седативные препараты. Через 3 мес. на следующем визите к гастроэнтерологу пациент жалоб не предъявлял, было отмечено восстановление массы тела. Мальчик активно занимался спортом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение СРК должно учитывать патогенетические механизмы развития заболевания у каждого конкретного пациента. Согласованная тактика лечения должна включать мероприятия, направленные на уменьшение симптомов (или их исключение) и улучшение качества жизни пациентов. Пациенты с ПИ-СРК нуждаются в коррекции синдрома избыточного бактериального роста путем деконтаминации тонкой кишки с помощью современных энтеросептиков. Кроме того, хорошие результаты приносит назначение современных прокинетики, в частности тримебутина (Необутин®) в сочетании с пробиотической терапией мультиштаммовыми синбиотиками.

Благодарность

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

Acknowledgments

The technical edition is supported by JSC "Alium".

Литература

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):76–93. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(7):712–721. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
- Корниенко Е.А. Воспалительные заболевания кишечника у детей. М.: Прима Принт; 2014.
- Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. Gastroenterology. 2006;130(5):1527–1537. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
- Печуров Д.В., Алленова Ю.Е., Тяжева А.А. Возрастные особенности функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, проявляющихся абдоминальными болями, с позиций биопсихосоциальной модели. Вопросы детской диетологии. 2015;13(2):11–15.
- Налетов А.В., Вьюниченко Ю.С., Коктышев И.В. Влияние родительской комплаентности на показатели качества жизни при лечении детей с синдромом раздраженного кишечника. Дальневосточный медицинский журнал. 2018;4:28–32.
- Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Дюкова Г.М., Тащян О.В. Эмоционально-личностные особенности и качество жизни у женщин с синдромом раздраженного кишечника. Медицинский алфавит. 2017;2(19):22–27.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В. и др. Новые возможности в лечении синдрома раздраженного кишечника: эффективный подход и коррекция качества жизни. Фарматека. 2016;15(328):12–18.
- Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 2. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):100–111. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. Gastroenterology. 2016;150(6):1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Qin H.Y., Cheng C.W., Tang X.D., Bian Z.X. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol. 2014;20(39):14126–14131. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
- Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):52–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.
- Гаус О.В., Ливзан М.А. Фундаментальные основы формирования абдоминальной боли у пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(15):102–111. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111.
- Spence M.J., Moss-Morris R. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. Gut. 2007;56:1066–1071.
- Schwille-Kiuntke J., Mazurak N., Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:1029–1037. DOI: 10.1111/apt.13199.
- Stewart G.T. Post-dysenteric colitis. Br Med J. 1950;1(4650):405–409. DOI: 10.1136/bmj.1.4650.405.

17. Самсонов А.А., Плотникова Е.Ю., Борщ М.В. Постинфекционный синдром раздраженной кишки — особая форма функциональной кишечной патологии. *Лечащий врач*. 2012;7:16–21.
18. Рекомендации по педиатрии. Специализированное издание, предназначенное для медицинских и фармацевтических работников. Под ред. проф. Захаровой И.Н. М.: ГРУППА РЕМЕДИУМ; 2019.
19. Белова А.А., Шестакова М.Д., Хавкин А.И. Лямблиоз и постинфекционный СРК. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;188(4):178–187. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187.
20. Neal K.R., Hebden J., Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ*. 1997;314(7083):779–782. DOI: 10.1136/bmj.314.7083.779.
21. Borgaonkar M.R., Ford D.C., Marshall J.K. et al. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection. *Dig Dis Sci*. 2006;51(5):1026–1032. DOI: 10.1007/s10620-006-9348-1.
22. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology*. 2006;131(2):445–450. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.053.
23. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):535–544. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x.
24. Gwee K.A. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome, an Inflammation-Immunological Model with Relevance for Other IBS and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):30–34. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.30.
25. Balemans D., Mondelaers S.U., Cibert-Goton V. et al. Evidence for long-term sensitization of the bowel in patients with post-infectious-IBS. *Sci Rep*. 2017;7:13606. Published online 2017 Oct 19. DOI: 10.1038/s41598-017-12618-7.
26. Youmans B.P., Ajami N.J., Jiang Z.D. et al. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea. *Gut Microbes* 2015;6:110–119. DOI: 10.1080/19490976.2015.1019693.
27. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut*. 2014;63(11):1737–1745. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
28. Giovanni B., Madhusudan G., Premysl B. et al. Rome foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156(1):46–58.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
29. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350043/> (дата обращения: 25.05.2021).
30. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника при СРК у детей. *Фарматека*. 2014;2(275):33–37.
6. Naletov A.V., Vyunichenko Yu.S., Koktyshv I.V. Influence of parental compliance on quality of life indicators in the treatment of children with irritable bowel syndrome. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2018;4:28–32 (in Russ.).
7. Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Dyukova G.M., Tashchyan O.V. Emotional and personal characteristics and quality of life in women with irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy alfavit*. 2017;2(19):22–27 (in Russ.).
8. Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V. et al. New possibilities in the treatment of irritable bowel syndrome: an effective approach and correction of the quality of life. *Farmateca*. 2016;15(328):12–18 (in Russ.).
9. Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. et al. Functional disorders of the digestive system in children. Recommendations of the Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 2. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2020;65(5):100–111 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-100-111.
10. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
11. Qin H.Y., Cheng C.W., Tang X.D., Bian Z.X. Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14126–1431. DOI: 10.3748/wjg.v20.i39.14126.
12. Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal barrier, intestinal permeability, nonspecific inflammation and their role in the formation of functional diseases of the gastrointestinal tract. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2020;30(4):52–59 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.
13. Gaus O.V., Livzan M.A. Fundamentals of the formation of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(15):102–111 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-102-111.
14. Spence M.J., Moss-Morris R. The cognitive behavioural model of irritable bowel syndrome: a prospective investigation of patients with gastroenteritis. *Gut*. 2007;56:1066–1071.
15. Schwiller-Kiuntke J., Mazurak N., Enck P. Systematic review with meta-analysis: post-infectious irritable bowel syndrome after travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1029–1037. DOI: 10.1111/apt.13199.
16. Stewart G.T. Post-dysenteric colitis. *Br Med J*. 1950;1(4650):405–409. DOI: 10.1136/bmj.1.4650.405.
17. Samsonov A.A., Plotnikova E.Yu., Borshch M.V. Post-infectious irritable bowel syndrome is a special form of functional intestinal pathology. *Lechashchiy vrach*. 2012;7:16–21 (in Russ.).
18. Recommendations for pediatrics. A specialized publication for medical and pharmaceutical professionals. Edited by prof. Zakharova I.N. M.: REMEDIUM GROUP; 2019 (in Russ.).
19. Belova A.A., Shestakova M.D., Khavkin A.I. Giardiasis and post-infectious IBS. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021;188(4):178–187 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-178-187.
20. Neal K.R., Hebden J., Spiller R. Prevalence of gastrointestinal symptoms six months after bacterial gastroenteritis and risk factors for development of the irritable bowel syndrome: postal survey of patients. *BMJ*. 1997;314(7083):779–782. DOI: 10.1136/bmj.314.7083.779.
21. Borgaonkar M.R., Ford D.C., Marshall J.K. et al. The incidence of irritable bowel syndrome among community subjects with previous acute enteric infection. *Dig Dis Sci*. 2006;51(5):1026–1032. DOI: 10.1007/s10620-006-9348-1.
22. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X. et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology*. 2006;131(2):445–450. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.053.
23. Thabane M., Kottachchi D.T., Marshall J.K. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(4):535–544. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x.
24. Gwee K.A. Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome, an Inflammation-Immunological Model with Relevance for Other IBS and Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2010;16(1):30–34. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.30.

References

1. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K. and other Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(5):76–93 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
2. Lovell R.M., Ford A.C. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
3. Kornienko E.A. Inflammatory bowel disease in children. M.: Prima Print; 2014 (in Russ.).
4. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–1537. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
5. Pechkurov D.V., Allenova Yu.E., Tyazheva A.A. Age features of functional disorders of the gastrointestinal tract, manifested by abdominal pain, from the standpoint of the biopsychosocial model. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2015;13(2):11–15 (in Russ.).

25. Balemans D., Mondelaers S.U., Cibert-Goton V. et al. Evidence for long-term sensitization of the bowel in patients with post-infectious-IBS. *Sci Rep.* 2017;7:13606. Published online 2017 Oct 19. DOI: 10.1038/s41598-017-12618-7.
26. Youmans B.P., Ajami N.J., Jiang Z.D. et al. Characterization of the human gut microbiome during travelers' diarrhea. *Gut Microbes* 2015;6:110–119. DOI: 10.1080/19490976.2015.1019693.
27. Jalanka-Tuovinen J., Salojarvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2014;63(11):1737–1745. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
28. Giovanni B., Madhusudan G., Premysl B. et al. Rome foundation working team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2019;156(1):46–58.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
29. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350043/> (access date: 25.05.2021).
30. Kornienko E.A., Tipikina M.Yu. Results of a study of the effectiveness of probiotics and correction of intestinal motility in IBS in children. *Farmateca.* 2014;2(275):33–37 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Печкуров Дмитрий Владимирович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0002-5869-2893.

Тяжева Алена Александровна — к.м.н., доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89; ORCID iD 0000-0001-8552-1662.

Контактная информация: Печкуров Дмитрий Владимирович, e-mail: dmpchukurov@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.07.2021.

Поступила после рецензирования 05.08.2021.

Принята в печать 30.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Dmitry V. Pechkurov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5869-2893.

Alena A. Tyazheva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Children's Diseases, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8552-1662.

Contact information: Dmitry V. Pechkurov, e-mail: dmpchukurov@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 13.07.2021.

Revised 05.08.2021.

Accepted 30.08.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-298-301

Врожденный стеноз трахеи (клиническое наблюдение)

Е.В. Гольцман¹, О.А. Кучма¹, Е.Н. Бондаренко¹, Д.А. Маисеенко²¹КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия²ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Распространенность пороков развития гортани оценить довольно сложно. Возможно, это связано с тем, что диагностируют их реже, чем они встречаются. В статье представлено описание клинического наблюдения, в котором диагноз врожденного стеноза гортани стал диагнозом исключения, так как данный врожденный порок развития очень редко встречается в неонатологической и педиатрической практике. После постановки предварительного диагноза в условиях родильного дома с учетом тяжелого состояния новорожденный был переведен для дальнейшего лечения, обследования и уточнения диагноза в одну из ведущих детских клиник г. Красноярск. Клинический диагноз поставлен на основании данных ларинготрахеоскопии и компьютерной томографии гортани и трахеи. В течение 28 сут состояние ребенка было тяжелым, он находился в палате интенсивной терапии на ИВЛ и кислородотерапии. Трижды была выполнена интубация трахеи с последующей экстубацией без эффекта из-за нарастания дыхательной недостаточности. И лишь после выполнения паллиативной операции наложения трахеостомы состояние ребенка стабилизировалось, он был выписан в удовлетворительном состоянии домой с рекомендациями по уходу за трахеостомой и решению вопроса о дальнейшей тактике ведения и методе хирургического лечения порока.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичный врожденный стеноз трахеи, дети, клиническая картина, диагностика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Гольцман Е.В., Кучма О.А., Бондаренко Е.Н., Маисеенко Д.А. Врожденный стеноз трахеи (клиническое наблюдение). *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(3):298–301. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-298-301.

Congenital tracheal stenosis: case report

E.V. Gol'tsman¹, O.A. Kuchma¹, E.N. Bondarenko¹, D.A. Maiseenko²¹I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation²Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

The rate of congenital malformations of the larynx is challenging to assess. This is probably accounted for by the fact that these diseases occur more commonly than they are diagnosed. This paper describes a case report of congenital laryngeal stenosis, which was a diagnosis of exclusion since this congenital malformation is very rare in neonatal and pediatric practice. After a preliminary diagnosis in the maternity hospital, a newborn was transferred to Krasnoyarsk's large pediatric hospital for examinations and treatment. Clinical diagnosis was verified by laryngotracheoscopy and CT scan of the larynx and trachea. The newborn's condition was severe for 28 days. He stayed in the intensive care unit and was on a ventilator and oxygen. Tracheal intubation followed by extubation (performed three times) has no effect due to the increase in respiratory failure. Newborn's condition improved only after palliative tracheostomy. The child was discharged in satisfactory condition with recommendations on tracheostoma care. Management decision on the surgical technique to address this malformation will be taken later.

KEYWORDS: primary congenital tracheal stenosis, children, clinical presentations, diagnosis.

FOR CITATION: Gol'tsman E.V., Kuchma O.A., Bondarenko E.N., Maiseenko D.A. Congenital tracheal stenosis: case report. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(3):298–301 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-298-301.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный врожденный стеноз трахеи (ПВСТ) относится к редким порокам развития и встречается у 1 на 64 500 новорожденных, чаще у мальчиков. Сочетанные пороки, 50% из которых сердечно-сосудистые, диагностируют в 80% наблюдений [1–3]. Наибольшую опасность представляет врожденный стеноз гортани у новорожденных детей ввиду очень быстрого развития асфиксии, что обусловлено анатомическими особенностями трахеи у детей, а именно более узким, чем у взрослых, просветом. Без лечения частота неблагоприятного исхода достигает 80% [3, 4].

Этиология порока неизвестна. ПВСТ, являясь органическим стенозом, характеризуется нарушением развития хрящевого каркаса. Формируются замкнутые хрящевые кольца без мембранозной части, при этом диаметр трахеи сужается, не соответствуя возрастной норме. Нередко наблюдаются деформация, размягчение, сращение, увеличение числа колец до 30, удлинение трахеи [3, 5, 6].

Дебютирует заболевание с момента рождения ребенка появлением одышки, шумного стридорозного дыхания. При компенсированных случаях стридорозное дыхание проявляется при присоединении интеркуррентной вирусной или бактериальной инфекции.

Компьютерная томография — «золотой стандарт» диагностики ПВСТ. С ее помощью можно оценить уровень, протяженность, степень сужения, толщину стенки трахеи, наличие перипроцесса [7]. Обзорная рентгенография грудной клетки и бронхография рассматриваются как вспомогательные методы. Неоценимую помощь в уточнении характера патологического процесса может оказать ларинготрахеобронхоскопия (ЛТБС), позволяющая, кроме того, выполнить хирургические манипуляции (в отсутствие гнойно-воспалительного процесса) [8].

Респираторно значимые формы ПВСТ ввиду неэффективности консервативного лечения (возможна только поддерживающая терапия) требуют вмешательств, направленных на восстановление проходимости дыхательных путей. Эндоскопический метод применяется при непротяженных сужениях и мембране, стенозе 1-й и 2-й степени. Используются следующие малоинвазивные вмешательства: бужирование с пролонгированной интубацией и без пролонгированной интубации, стентирование, баллонная дилатация, лазерная вапоризация и т. д. Эффективность эндоскопического метода, по данным некоторых авторов, достигает 100% [3, 9]. Он также является методом расширения зоны анастомоза после трахеопластики.

Оптимальным методом лечения ПВСТ считается циркулярная резекция трахеи. Однако к ней существует ряд абсолютных противопоказаний: протяженность стеноза более 7–8 полуколец (при широкой мобилизации), малая отдаленность от голосовых связок, многоуровневые стенозы, двусторонний паралич возвратного нерва, обширный трахеопищеводный свищ, нарушение разделительной функции гортани [3, 8].

Учитывая редкость патологии с высоким риском развития летального исхода, врач-неонатолог должен своевременно заподозрить патологию для выбора максимально правильной и своевременной тактики, чтобы предотвратить неблагоприятный исход. Приводим собственное клиническое наблюдение новорожденного ребенка с ПВСТ, которое наглядно иллюстрирует, что за обилием рутинной работы может скрываться сравнительно редкая, но крайне опасная патология.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Беременная Г.Е.С., 30 лет, поступила в родильный дом при многопрофильной больнице г. Красноярск в сроке гестации 40 нед.

Из анамнеза: миопия 1-й степени. На учете в женской консультации состоит с 9 нед., обследована. Данная беременность пятая, первые роды в 2014 г., срочные в 39–40 нед., ребенок, девочка, масса тела 3250 г, 3 медицинских аборта без осложнений. Настоящая беременность протекала на фоне угрозы прерывания в 16 нед., по поводу чего в условиях дневного стационара беременная получала терапию, направленную на сохранение беременности. Во II триместре получала препарат двухвалентного железа в связи со снижением уровня гемоглобина в крови. В 20 и 33 нед. по УЗИ гемодинамические нарушения 1А степени, в III триместре получала противовоспалительную терапию клотримазолом (вагинальные свечи) по поводу вагинита.

Роды вторые, срочные, плод в головном предлежании: продолжительность 1-го периода родов составила 4 ч 10 мин, 2-го периода — 10 мин, безводного промежутка — 10 мин. Околоплодные воды передние — светлые, задние — зеленоватые. Оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов;

имело место двукратное обвитие пуповины вокруг туловища, закричал сразу. Антропометрические данные ребенка при рождении: рост — 56 см, масса тела — 3500 г, окружность головы — 36 см, окружность груди — 34 см. После того как ребенок был выложен на живот матери, отмечалось стридорозное дыхание, аускультативно по всем полям проводные хрипы, втяжение эпигастрия, сатурация (St) 76%. Для исключения аспирации околоплодными водами было решено провести интубацию трахеи, на 3-й минуте проведена интубация с техническими трудностями, интубационная трубка (ИТ) диаметром 3,5 мм зашла за голосовую щель, далее не проходила, ИТ диаметром 3,0 мм зашла за голосовую щель, далее с техническими трудностями заведена в трахею на глубину 9 см, зафиксирован угол рта, проведена санация трахеи, отделяемого нет. Начата ИВЛ мешком АМБУ, аускультативно сохранялись хрипы проводного характера, втяжение эпигастрия; St 92%. Высказано предположение, что тяжесть состояния ребенка обусловлена врожденным пороком развития (ВПР) дыхательной системы — стенозом трахеи.

В родильном доме в течение 3 ч после рождения новорожденный получил следующее лечение: режим кювеза, мониторинг в палате интенсивной терапии, ИВЛ, парентеральное питание. С учетом тяжелого состояния новорожденного, обусловленного ВПР, ребенок был переведен в ОАР № 1 одной из крупных детских клинических больниц г. Красноярск.

За время пребывания в ОАР № 1 (I этап) проведено обследование.

Трахеобронхоскопия: врожденный концентрический стеноз нижней трети трахеи. Трахеит.

Компьютерная томография: до уровня средней трети трахеи установлена интубационная трубка. Оценить степень стеноза на этом уровне не представляется возможным. Трахея в нижней трети и крупные бронхи проходимы.

Нейросонография: эхопризнаки двусторонних внутрижелудочковых кровоизлияний 2-й степени, легкая дилатация заднего отдела левого рога. Незначительный перивентрикулярный отек.

Эхокардиография: открытое овальное окно 3,0 мм; сброс в правое предсердие. Погранично расширены правые отделы сердца. Стенки левого желудочка не утолщены, клапаны не изменены, гемодинамика не нарушена. Систолическая функция левого желудочка сохранена. Систолическое давление в легочной артерии в пределах нормы.

Ультразвуковое исследование внутренних органов: патологии на момент осмотра не выявлено.

За время госпитализации в ОАР № 1 в течение 10 дней состояние ребенка очень тяжелое, обусловленное дыхательной недостаточностью верхнеобструктивного генеза (ВПР трахеи), церебральной недостаточностью гипоксически-геморрагического генеза доношенного новорожденного ребенка. В весе прибавляет (+240 г). При попытке экстубации на 11-е сутки жизни — отрицательная динамика в респираторном статусе (втяжение межреберных промежутков, тахипноэ до 60 дыханий в минуту, тахикардия до 180 уд/мин, десатурация до 85%), ребенок интубирован повторно ИТ диаметром 2,5 мм на глубину 10 см. Аускультативно в легких дыхание проводилось по всем полям одинаково, симметрично, характер — аппаратное, хрипы проводные, единичные, мокрота слизистая. В неврологическом статусе, функционировании костно-мышечной, пищеварительной, мочевыделительной систем патологи-

ческих изменений не выявлено. Ребенок находился в режиме кувеза, питание частичное парентеральное с переходом на полное энтеральное, получал антибактериальную и противогрибковую терапию, респираторную поддержку ИВЛ в режиме SiMV (PC) + PS, параметры: PIP 17–16 см водн. ст., PS+ 14 см водн. ст., PEEP 4 см водн. ст., FiO₂ 0,21, f 40–30–20 мин, Tin 0,4 с. Повторная попытка экстубации — на 13-е сутки, ребенок на самостоятельном дыхании пробыл в течение 3 сут, проведена смена установленной ИТ на ИТ большего диаметра — 4,0 мм. На 15-е сутки у ребенка вновь выросла дыхательная недостаточность, отмечались втяжение межреберий и грудины при осмотре, тахипноэ, десатурация до 85%. Повторно интубирован ИТ диаметром 4,5 мм, на глубину 10 см, ИВЛ в режиме SiMV (PC) + PS. На 20-е сутки — третья попытка экстубации, на самостоятельном дыхании 3 ч, самостоятельно дышать не мог, отмечались нарастание дыхательной недостаточности, тахипноэ, втяжение мечевидного отростка грудины, уступчивых мест грудной клетки; проведена оротрахеальная интубация с первой попытки ИТ диаметром 4 мм на глубину 10 см.

В течение 28 сут ребенок находился на ИВЛ и кислородотерапии до перевода в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ОПННД (II этап). На 29-е сутки по жизненным показаниям было принято решение выполнить паллиативную операцию по наложению трахеостомы.

На 32-е сутки для дальнейшего выхаживания и наблюдения ребенок переведен в ОПННД. За время динамического наблюдения в течение 10 дней в палате интенсивной терапии состояние ребенка стабильное, ближе к удовлетворительному. Сосет хорошо, в весе прибавляет. Кожные покровы розовые, чистые, тургор сохранен. Аускультативно в легких дыхание пузрыльное, хрипов нет, дыхание через трахеостому, ЧДД 40 в 1 мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные, ЧСС 140 в 1 мин. Живот мягкий, не вздут, не напряжен, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Пупочная ранка эпителизовалась, чистая. Пупочное кольцо без признаков воспаления. Печень выступает из-под реберного края на 10 см, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание, стул без особенностей. В неврологическом статусе патологии не выявлено.

На 41-е сутки ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: ежедневная санация трахеостомы посредством специального оборудования (санатор, аспирационные зонды), периодические осмотры специалистов: педиатра (согласно приказу Минздрава России от 10.08.2017 № 514н (ред. от 13.06.2019)), невролога с проведением нейросонографии через 1 мес., оториноларинголога по месту жительства. Через 3–6 мес. консультация детского хирурга с решением вопроса о дальнейшей тактике и выборе метода хирургического лечения ВПР.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении среди возможных причин развития и нарастания декомпенсированной дыхательной недостаточности сразу после рождения у ребенка рассматривались два патологических состояния: аспирация околородными водами и ВПР дыхательных путей, что требовало от врача проведения быстрой и правильной дифференциальной диагностики. В родовом зале был поставлен предварительный диагноз: стеноз, так как при интубации трахеи, оказании экстренной помощи возникли технические трудности и препятствие на пути введения ИТ. При отсутствии свое-

временной диагностики и лечения все может закончиться неблагоприятным исходом. В работе Н.М. Малешко и соавт. [3] представлено клиническое наблюдение ребенка, у которого при рождении не был диагностирован ВПР трахеи (стеноз), и только спустя 8 мес., когда порок проявился клинически, т. е. стал декомпенсированным, были определены показания к госпитализации, применению инструментальных методов диагностики (КТ и ЛТБС). Было проведено экстренное оперативное лечение в два этапа: на первом этапе — срединная стернотомия и подключение ребенка к аппарату искусственного кровообращения, на втором этапе — резекция трахеи с формированием анастомоза без вентиляционной поддержки легких. Такие пациенты с диагностически сложными заболеваниями и состояниями при рождении встречаются все чаще в практике неонатолога и педиатра. Поэтому в нашем случае правильность дифференциальной диагностики определила благоприятный исход у ребенка.

Заключение

Таким образом, несмотря на редкость данной патологии, благодаря проведению своевременной и правильной дифференциальной диагностики в условиях родильного дома и последующему переводу в многопрофильный детский стационар с широкими диагностическими возможностями (МРТ, ЛТБС) своевременно была определена хирургическая тактика и предотвращен неблагоприятный перинатальный исход.

Литература

1. Antón-Pacheco J.L., Morante R. Operative or non-operative treatment of congenital tracheal stenosis: is there something new? *J Thorac Dis.* 2017;9(12):4878–4880. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.75.
2. Herrera P., Caldarone C., Forte V. et al. The current state of congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int.* 2007;23(11):1033–1044. DOI: 10.1007/s00383-007-1945-3.
3. Малешко Н.М., Еськов С.А., Малькевич М.Т. и др. Первичный врожденный стеноз трахеи у ребенка грудного возраста. *Новости хирургии.* 2019;27(5):579–585.
4. Руденко Г.О. Повні хрящові кільця — рідкісний та важкий стеноз трахеї у дітей. мініінвазивне та хірургічне лікування. *Хірургія Дитячого Вуку.* 2018;(1):66–74. DOI: 10.15574/PS.2018.58.66.
5. Закиров И.И., Сафина А.И. Врожденные пороки трахеобронхиального дерева у детей. *Вестник современной клинической медицины.* 2014;7(6):77–81.
6. Розилова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л., ред. Хронические заболевания легких у детей. М.: Практика; 2011.
7. Шевченко Ю.В., Селиверстов П.В., Нечаев Е.В. Изометрия стенозов гортани и трахеи с помощью мультиспиральной компьютерной томографии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2014;(1):117–121.
8. Татур А.А. Циркулярная резекция трахеи в лечении ее рубцовых стенозов. *Медицинский журнал.* 2014;(1):119–124.
9. Кривченя Д.Ю., Руденко Е.О., Дубровин А.Г. Мини-инвазивная коррекция стеноза дыхательных путей у детей. *Перинатология и педиатрия.* 2018;(1):118–124. DOI: 10.15574/PP.2018.73.118.

References

1. Antón-Pacheco J.L., Morante R. Operative or non-operative treatment of congenital tracheal stenosis: is there something new? *J Thorac Dis.* 2017;9(12):4878–4880. DOI: 10.21037/jtd.2017.11.75.
2. Herrera P., Caldarone C., Forte V. et al. The current state of congenital tracheal stenosis. *Pediatr Surg Int.* 2007;23(11):1033–1044. DOI: 10.1007/s00383-007-1945-3.
3. Malashenko N.M., Yeskov S.A., Malkevich V.T. et al. Primary Congenital Tracheal Stenosis in an Infant. *Novosti Khirurgii.* 2019;27(5):579–585 (in Russ.).

4. Rudenko G.O. Complete cartilage rings — a rare and severe trachea stenosis in children. Minimally invasive and surgical treatment. Paediatric surgery. Ukraine. 2018;(1):66–74 (in Ukraine). DOI: 10.15574/PS.2018.58.66.
5. Zakirov I.I., Safina A.I. Congenital malformations of the tracheobronchial tree in children. Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny. 2014;7(6):77–81 (in Russ.).
6. Rosinova N.N., Mizernitsky Yu.L., eds. Chronic diseases of the lungs in children. M.: Practice; 2011 (in Russ.).
7. Shevchenko Yu.V., Seliverstov P.V., Nechaev E.V. MCT-isometry of stenoses of a throat and trachea. Siberian Medical Journal (Irkutsk). 2014;(1):117–121 (in Russ.).
8. Tatur A.A. Circular tracheal resection in treatment of cicatricial stenosis. Medical Journal. 2014;(1):119–124 (in Russ.).
9. Krivczenya D.U., Rudenko E.O., Dubrovin A.G. Minimally invasive treatment of airway stenoses in children. Perinatologiya i Pediatriya. 2018;(1):118–124. DOI: 10.15574/PP.2018.73.118 (in Ukraine).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гольцман Елена Викторовна — врач-неонатолог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12.

Кучма Ольга Владиславовна — КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12.

Бондаренко Екатерина Николаевна — врач-неонатолог КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона»; 660123, Россия, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12.

Маисеенко Дмитрий Александрович — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО 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: Маисеенко Дмитрий Александрович, e-mail: dmitrij.maiseenko@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.03.2021.

Поступила после рецензирования 20.04.2021.

Принята в печать 17.05.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Gol'tsman — neonatologist, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.

Olga V. Kuchma — I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.

Ekaterina N. Bondarenko — neonatologist, I.S. Berzon Krasnoyarsk Interregional Clinical Hospital; 12, Instrumentalnaya str., Krasnoyarsk, 660123, Russian Federation.

Dmitriy A. Maiseenko — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Professional Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1569-5098.

Contact information: Dmitriy A. Maiseenko, e-mail: dmitrij.maiseenko@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 28.03.2021.

Revised 20.04.2021.

Accepted 17.05.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-302-307

Синдром стафилококкового токсического шока у ребенка. Клиническое наблюдение

Г.С. Карпович^{1,2}, И.В. Куимова¹, Е.И. Краснова¹, Д.С. Марамыгин², А.Ю. Еникеев²¹ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия²ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром токсического шока — симптомокомплекс, включающий лихорадку, экзантему, полиорганную дисфункцию, а также артериальную гипотонию. Наиболее частой причиной данного синдрома принято считать *Staphylococcus aureus* или стрептококки группы А. Синдром характеризуется выраженной тяжестью течения, при отсутствии специфической комплексной терапии — высокими показателями летальности. Представлено клиническое наблюдение развития синдрома стафилококкового шока у ребенка 5 лет. Формирование первичного очага — инфицированной раны правой голени, а также наличие «факторов прорыва» — отсутствие адекватного ухода за раной привели к диссеминации возбудителя с развитием синдрома стафилококкового токсического шока. Несмотря на тяжесть состояния, раннее назначение комплексного этиотропного (комбинированная антибактериальная терапия) и патогенетического (инфузионная терапия, глюкокортикостероиды) лечения привело к быстрой стабилизации состояния и успешному излечению. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует классическую картину стафилококкового токсического шока у педиатрических пациентов и будет полезно практикующим врачам как актуализация информации об указанном синдроме и напоминание о необходимой неотложности относительно возможного развития данного патологического состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфекционные болезни, золотистый стафилококк, синдром токсического шока, цитокиновый шторм, синдром полиорганной недостаточности, педиатрия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Карпович Г.С., Куимова И.В., Краснова Е.И. и др. Синдром стафилококкового токсического шока у ребенка. Клиническое наблюдение. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):302–307. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-302-307.

Staphylococcal toxic shock syndrome in a child. Case report

G.S. Karpovich^{1,2}, I.V. Kuimova¹, E.I. Krasnova¹, D.S. Maramygin², A.Yu. Enikeev²¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation²Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Toxic shock syndrome (TSS) is a complex of symptoms that includes fever, exanthem, multiple organ dysfunction syndrome, and hypotension. The most common causative agents are *S. aureus* and group A *Streptococcus*. TSS is characterized by severe course and high mortality in the lack of specific complex treatment. This article addresses a case report of staphylococcal TSS in a 5-year-old girl. The primary focus of infection (infected right leg wound) and breakthrough factors (the lack of adequate wound care) resulted in the dissemination of causative agent and TSS development. Despite disease severity, early complex etiological (antibiotics) and pathogenetically-oriented (infusions, corticosteroids) treatment improved the patient's condition and promoted recovery. This case report illustrating the classic presentations of staphylococcal TSS in children is helpful for pediatricians in terms of awareness of this pathological condition.

KEYWORDS: infectious diseases, staphylococcus aureus, toxic shock syndrome, cytokine storm, multiple organ failure syndrome, pediatrics.

FOR CITATION: Karpovich G.S., Kuimova I.V., Krasnova E.I. et al. Staphylococcal toxic shock syndrome in a child. Case report. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(3):302–307 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-302-307.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром токсического шока (СТШ) представляет собой острое полисистемное заболевание, развивающееся на фоне гипоперфузии тканей в результате инфицирования организма штаммами бактерий, способных к продукции высокотоксичных веществ. Клинико-лабораторные признаки СТШ, как правило, включают интоксикацию, кожные проявления в виде скарлатиноподобной сыпи с последующей десквамацией на ладонях и подошвах через 1–2 нед., рвоту, диарею, выраженную гуморальную активность в крови, развитие тканевой гипоперфузии вследствие стойкой артериальной гипотонии, синдром полиорганной недостаточности (СПОН) различной степени выраженности [1, 2].

Наиболее частыми бактериальными патогенами, ассоциированными с СТШ, традиционно являются *Staphylococcus aureus* и стрептококки группы А. В настоящее время широкое распространение *S. aureus*, массивная контаминация кожного покрова данным бактериальным агентом, а также устойчивый рост числа мультирезистентных форм позволяют считать *S. aureus* одной из ведущих причин развития бактериальных инфекций у человека, в том числе и таких тяжелых, как СТШ [3].

Синдром токсического шока, связанный с *S. aureus*, был впервые описан в серии педиатрических случаев в 1978 г. [4, 5]. Заболеваемость резко возросла в 1980 г.: было зарегистрировано более 800 случаев СТШ, связанных с мен-

струацией, в основном среди молодых женщин европеоидной расы [6, 7]. Клиническое заболевание возникало во время менструации и было связано с использованием абсорбирующих тампонов [5, 8]. Заболеваемость СТШ резко снизилась после отказа от некоторых марок тампонов. В настоящее время стафилококковый СТШ принято делить на менструальный и неменструальный. В то время как доля менструального СТШ продолжает снижаться, частота СТШ, не связанного с менструацией, увеличивается в структуре данной патологии и составляет до 50% случаев [9].

Пусковым моментом развития СТШ является образование *S. aureus* специфических супертоксинов (TSST-1, реже — энтеротоксинов В и С). Входными воротами для инфекции при менструальном СТШ может служить слизистая наружных половых органов, при неменструальном СТШ — места повреждения кожи, возможно распространение возбудителя из других очагов стафилококковой инфекции в организме. В клинической практике описаны примеры ожогового, раневого, посттравматического, а также после родового неменструального СТШ [10–12].

Патогенез развития стафилококкового СТШ обусловлен действием фактора вирулентности *S. aureus* — токсина TSST-1, который способен взаимодействовать с CD40-клетками или другими неопределенными рецепторами эпителиальных клеток. В результате такого взаимодействия происходит гиперпродукция провоспалительных хемокинов: IL-8/CXCL8, CCL20, которые рекрутируют нейтрофилы и дендритные клетки. Содействие TSST-1 *S. aureus* в процессе активации CD4⁺ Т-лимфоцитов приводит к продукции широкого спектра цитокинов: IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- α , причем не только местно, но и на системном уровне. Так, было показано, что TSST-1 способствует продукции IL-2 Т-клетками не только в очаге поражения, но и в селезенке [13]. Таким образом, можно сделать вывод, что в ответ на действие TSST-1 *S. aureus* первично активируются CD4⁺ Т-клетки, которые в последующем способствуют усилению секреции IL-6, IFN- γ , TNF- α макрофагами и дендритными клетками. В результате происходит массивный выброс в ткани провоспалительных цитокинов, формирующих системный воспалительный ответ [14]. Бурная реакция со стороны практически всех органов и систем на токсины получила определение «цитокинового шторма». Именно он рассматривается многими исследователями в качестве основной причины возникновения СТШ [15–17].

Как уже было сказано ранее, для развития СТШ необходимы первичный очаг (входные ворота) и условия для распространения токсинов и возбудителей инфекции из очага («факторы прорыва»). Входными воротами могут служить мочевые пути (восходящий пиелонефрит), желчевыводящие пути (холангит, холецистит), брюшина (гнойный перитонит), стенки кишечника (псевдомембранозный энтероколит), трахеобронхиальное дерево (пневмония, абсцессы), кожный покров и подкожная жировая клетчатка (флегмона, ожоговая поверхность кожи, раны кожного покрова и др.), гениталии (септический аборт, хориоамнионит, ретроплацентарная гематома и др.), катетеризация вены (периферической или центральной), особенно при длительном нахождении катетера, трансфузия бактериально загрязненных жидкостей и др. [18]. Однако на современном этапе главными входными воротами для *S. aureus*, особенно в педиатрической практике, является кожный покров [19]. Это обусловлено высокой контаминацией кожного покрова данным возбудителем. «Факторы прорыва»

(вторичная обработка гнойной раны протеолитическими ферментами, отсутствие первичной хирургической обработки и адекватного ухода за раневой поверхностью и др.) вызывают повреждение биологических барьеров, локализуя инфекцию в первичном очаге.

Клиническая картина СТШ обычно характеризуется выраженной интоксикацией, лихорадкой, прогрессирующей гипотензией, развитием СПОН: клинико-лабораторной картины острого почечного повреждения (олигоанурия, повышение уровня в крови креатинина и мочевины, гемоглобинурия), острого респираторного дистресс-синдрома, развития энцефалопатии (нарушение сознания разной степени выраженности, возможны проявления агрессивности), клиника отека и набухания головного мозга, прогрессирующего ДВС-синдрома. При стафилококковом СТШ прогноз серьезный: летальность колеблется от 3% до 22% [20–22]. Применение высокоэффективных методов этиопатогенетического лечения, включая антибактериальные препараты и инфузионную терапию, позволило снизить летальность и частоту данного состояния, однако значительно снизило осторожность практикующих врачей относительно возможности развития СТШ.

Представляем клиническое наблюдение развития стафилококкового СТШ у пациентки 5 лет.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка В., 5 лет. Анамнез заболевания: известно, что 30.10.2020 битым стеклом был поврежден кожный покров голени. В связи с этим 30.10.2020 осмотрена хирургом: был проведен первичный туалет раны, рекомендованы ежедневные перевязки с антисептическими препаратами. Однако рекомендации хирурга не выполнялись, туалет раны и перевязки не проводились. Началом заболевания считают 04.11.2020, когда появилась рвота до 4 раз, храп во сне, температура тела повысилась до 38,4 °С. К 05.11.2020: максимальное повышение температуры тела до 37,9 °С, жидкий стул трехкратно, появление сыпи и яркой гиперемии вокруг раны. 06.11.2020 температура повысилась до 39,0 °С, отмечалась выраженная слабость, за сутки практически не вставала, аппетит резко снижен, от воды отказывалась. Участковым врачом-педиатром было принято решение о направлении на госпитализацию в стационар бригадой скорой медицинской помощи. В приемный покой ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3» девочка была доставлена 06.11.2020.

Объективно при осмотре в приемном покое: частота дыхательных движений 26 в минуту, ЧСС 120 в минуту, АД 85/55 мм рт. ст. Состояние тяжелое. Ребенок вялый, лежит, не встает, к осмотру относится негативно. Лицо одутловато, склеры гиперемированы, инъецированы, губы яркие с выраженной сухостью, покрыты геморрагическими корочками, в углах рта — заеды (рис. 1А). Кожа сухая, по всей поверхности тела визуализируется обильная мелкоточечная сыпь с концентрацией в естественных складках (рис. 1В). В области переднебоковой поверхности правой голени — резанная рана длиной около 4 см, заживающая вторичным натяжением, с образованием геморрагической корочки. Вокруг раны определяется зона яркой гиперемии диаметром около 7 см (рис. 1С). При осмотре зева определяется ярчайшая гиперемия дужки, *uvule* с обеих сторон, гипертрофия миндалин 2-й степени с очагами обильного гнойного налета, исходящего из лакун, размерами до 5 мм. Язык яркий, выраженная гипертрофия сосочков языка.



Рис. 1. Вид пациентки В. при поступлении.

А — яркий хейлит с геморрагическими корочками, заеды в углах рта; В — мелкоочечная сыпь с концентрацией в естественных складках; С — инфицированная рана правой голени, видна зона гиперемии вокруг раны

Fig. 1. A 5-year-old girl at admission.

A — cheilitis with hemorrhagic crusts, perleche. B — punctate rash in natural skin folds. C — infected wound of the right leg, redness around the wound

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки В.

Table 1. Changes in lab tests of a 5-year-old girl

Показатель / Parameter	07.11.2020	09.11.2020	13.11.2020	16.11.2020	19.11.2020
Общий анализ крови / Complete blood count					
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ / RBC, $\times 10^{12}/l$	4,4	4,1	3,8	3,2	3,9
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	124	98	102	109	114
Гематокрит, % / Hematocrit, %	36	33	34	30	39
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ / WBC, $\times 10^9/l$	15,5	23,8	18,5	10,5	7,4
Нейтрофилы сегментоядерные, % / Segmented neutrophils, %	64	59 T3H / TGN ++	45	41	49
Нейтрофилы палочкоядерные, % / Band neutrophils, %	17	20	6	1	3
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	10	20	34	38	34
Тромбоциты, $10^9/л$ / PLT, $\times 10^9/l$	163	96	126	334	378
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	31	40	40	38	32
Общий анализ мочи / Urinalysis					
	07.11.2020	13.11.2020	19.11.2020		
Белок, г/л / Protein, g/l	0,53	-	-		
Лейкоциты, кл / WBC, cells	5-8	1-2	1-2		
Эритроциты, клеток / RBC, cells	3-4	-	-		
Ацетон / Acetone	++	-	-		
Биохимическое исследование крови / Blood biochemistry					
	07.11.2020	09.11.2020	13.11.2020	16.11.2020	
АлАТ, МЕ/л / ALAT, IU/l	134	102,1	87,9	30	
АсАТ, МЕ/л / ASAT, IU/l	123,3	119	66,4	30,4	
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, $\mu\text{mol}/l$	148	84	72,5	49,5	
Мочевина, моль/л / Urea, mol/l	11,6	7,6	5,3	4,8	
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	Более 250	78,8	13,7	4,8	
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/ml	4,3	Более 0,5	-	-	
Протромбиновый индекс, % / Prothrombin index, %	77,4	100	100	101	
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	1477	-	-	-	

Примечание. T3H — токсическая зернистость нейтрофилов.

Note. TGN — toxic granulation neutrophils.

Аускультативно определялось жесткое дыхание, хрипы не выслушивались. При исследовании сердечно-сосудистой системы определялся негрубый систолический шум на верхушке. Тоны сердца несколько приглушены. Пульс частый, слабого наполнения. Симптом бледного пятна исчезает за 4 с. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в параумбиликальной области. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см, селезенка — на 1,5 см. Диурез снижен, за прошедшие сутки составил 0,8 мл/кг/ч. Моча концентрированная. Лабораторные показатели пациентки В. при поступлении в стационар, а также их динамика представлены в таблице 1.

Указанная клиническая картина требовала проведения дифференциальной диагностики СТШ с генерализованной стрептококковой и иерсиниозной инфекциями (смешанные и генерализованные формы псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза). Учитывая данные анамнеза и объективного осмотра, тяжесть состояния, проявления инфекционно-токсического шока 1-й степени и данные лабораторных методов исследования, начали интенсивную терапию: антибактериальные препараты цефалоспоринового и аминогликозидового ряда (цефотаксим + амикацин) в возрастных дозировках; массивную инфузионную терапию глюкозо-солевыми растворами в объеме, равном физиологической потребности; однократное введение глюкокортикостероидов в шоковой дозировке. Учитывая признаки гипокоагуляции, в терапию добавили препараты витамина К. Симптоматическая терапия включала местную обработку входных ворот антисептическими веществами, десенсибилизирующую и местную гемостатическую терапию. Осуществляли мониторинг жизненно важных показателей, в том числе АД и сатурацию кислорода. Отмечалось появление симптомов повышенной ломкости сосудов в виде положительных проб щипка, жгута (рис. 2). На фоне интенсивной терапии к 09.11.2020 удалось окончательно купировать гипотонию со стойким достижением целевого возрастного АД, что позволило отказаться от дальнейшей массивной инфузионной терапии. Отмечалось несколько эпизодов носового кровотечения, которые были купированы тампонадой с местными гемостатиками. Клиническое состояние пациентки 09.11.2020 с некоторой положительной динамикой: появился аппетит, выросла толерантность к физической нагрузке. Однако сохранялась лихорадочная реакция в виде периодических подъемов температуры тела до фебрильных цифр, в связи с чем была проведена коррекция антибактериальной терапии с назначением цефалоспоринов IV поколения (цефепим). Посев на *S. aureus* с раневой поверхности, миндалин (от 07.11.2020), кала (от 08.11.2020) подтвердил стафилококковую этиологию заболевания. Посевы мочи (от 08.11.2020) и крови (от 09.11.2020) роста микрофлоры не выявили. Отрицательный уровень антистрептолизина-О, а также отсутствие нарастания титра в дальнейшем позволили исключить стрептококковую природу инфекционного процесса.

Данные инструментальных методов обследования: УЗИ органов брюшной полости от 11.11.2020 — признаки гепатоспленомегалии и пиелозктазии на фоне умеренно наполненного мочевого пузыря; ЭхоКГ от 15.11.2020 — без существенных патологических изменений.

К 12.11.2020 на фоне проводимой терапии отмечалась стабилизация состояния. Состояние средней степени тяжести. Лихорадочная реакция купирована. Кожный синдром в динамике претерпел стереотипные изменения:



Рис. 2. Положительная проба жгута, свидетельствующая о повышенной ломкости сосудов

Fig. 2. Positive tourniquet test illustrating increased vessel fragility



Рис. 3. Сливная эритема и эпидермолиз в паховых складках

Fig. 3. Confluent erythema and epidermolysis of the inguinal folds

мелкоточечные элементы разрешились, отмечалось формирование средне- и крупнопятнистых элементов, в местах крупных складок сливные эритематозные элементы, с единичными проявлениями эпидермолиза (в паховых складках) (рис. 3). В дистальных отделах конечностей отмечалось необильное отрубевидное шелушение с последующим усилением процесса. На миндалинах сохранялись точечные гнойные налеты, исходящие из лакун. Активность пациентки с выраженным улучшением, встает, ходит по палате. Аппетит восстановлен.

В дальнейшем отмечалась положительная динамика клинических и лабораторных показателей. К 19.11.2020 состояние ребенка расценено как удовлетворительное, наблюдалось полное разрешение клинических проявлений, нормализация лабораторных параметров. Сохранялось выраженное пластинчатое шелушение дистальных отделов конечностей. 20.11.2020 пациентка выписана с рекомендациями на амбулаторный этап, под дальнейшее наблюдение участкового педиатра, с консультацией узких специалистов по показаниям. Заключительный диагноз: Генерализованная бактериальная инфекция, вызванная *S. aureus* (посевы на микрофлору из раны, кала,

с миндалин — рост *S. aureus*): инфицированная рана правой голени, тонзиллит, гастроэнтерит, гепатит, нефрит. Синдром стафилококкового токсического шока. Острое почечное повреждение I стадии. Анемия легкой степени тяжести.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует типичное течение СТШ. Развитие первичного аффекта в виде инфицированной раны правой голени с последующим ненадлежащим уходом за раневой поверхностью предрасположило к развитию генерализованного воспалительного процесса с вовлечением печени, почек, миндалин, желудочно-кишечного тракта. Системная сосудистая реакция проявлялась гипотонией, гипокоагуляцией в сочетании с признаками повышенного тромбообразования и ломкости сосудов. Олигурия, азотемия свидетельствовали о развитии у пациентки острого почечного повреждения, однако адекватные лечебные мероприятия в виде массивной инфузионной, а также системной комбинированной антибактериальной терапии позволили купировать данный патологический процесс на ранней стадии. Кожно-слизистые проявления стафилококкового СТШ также отличались стереотипностью: развитие воспалительных изменений вокруг «первичного аффекта», появление мелкоочечной сыпи с концентрацией в естественных складках с последующим формированием сливных пятнистых эритематозных элементов и единичных очагов эпидермолиза, разрешающихся пластинчатым шелушением, максимально выраженных в дистальных отделах конечностей. Выраженные воспалительные изменения в слизистых верхних дыхательных путей, миндалинах характеризуют определенную тропность стафилококка к указанным тканям, а малиновый цвет языка говорит о выраженной токсичности возбудителя. Обращает на себя внимание высокая гуморальная активность в крови: высокий уровень СРБ, прокальцитонина, выраженное ускорение СОЭ и токсическая зернистость нейтрофилов крови, также указывающая на генерализованный септический процесс.

В рамках диагностики СТШ большое значение имеет дифференциальная диагностика с генерализованными формами инфекций, вызываемых другими токсичными возбудителями, в частности иерсиниями и стрептококками группы А. Кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез отличаются частым развитием абдоминально-болевого синдрома, морфологическим субстратом для которого является мезентериальный лимфаденит. В свою очередь, с целью исключения данных инфекций целесообразно широко применять современные методы этиологической верификации указанных возбудителей — полимеразную цепную реакцию и иммуноферментный анализ [23]. В рамках дифференциальной диагностики стрептококковой инфекции рационально широкое применение главного серологического маркера стрептококка — антистрептолизина-О. Указанная диагностика крайне важна для выбора наиболее адекватной этиотропной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, стафилококковый СТШ представляет собой тяжелое состояние с характерной клинической картиной в виде «первичного аффекта», с последующим разви-

тием генерализованного бактериального процесса, включающего СПОН и артериальную гипотонию. Ввиду быстрого ухудшения клинического состояния таких пациентов требуется незамедлительная диагностика и проведение интенсивной терапии.

Литература/References

- Silversides J.A., Lappin E., Ferguson A.J. Staphylococcal toxic shock syndrome: mechanisms and management. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:392–400. DOI: 10.1007/s11908-010-0119-y.10.1007/s11908-010-0119-y.
- Hans D., Kelly E., Wilhelmson K., Katz E.D. Rapidly fatal infections. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26(2):259–279. DOI: 10.1016/j.emc.2008.01.003.
- Dayan G.H., Mohamed N., Scully I.L. et al. Staphylococcus aureus: the current state of disease, pathophysiology and strategies for prevention. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(11):1373–1392. DOI: 10.1080/14760584.2016.1179583.
- Todd J., Fishaut M., Kapral F., Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I Staphylococci. *Lancet.* 1978;2(8100):1116–1118. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)92274-2.
- Reingold A.L., Hargrett N.T., Shands K.N. et al. Toxic shock syndrome surveillance in the United States, 1980 to 1981. *Ann Intern Med.* 1982; 96(6 Pt 2):875.
- Davis J.P., Chesney P.J., Wand P.J., LaVenture M. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. *N Engl J Med.* 1980;303:1429.
- Centers for Disease Control (CDC). Update: toxic-shock syndrome—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1983;32:398.
- Osterholm M.T., Davis J.P., Gibson R.W. et al. Toxic shock syndrome: relation to catamenial products, personal health and hygiene, and sexual practices. *Ann Intern Med.* 1982;96:954.
- Sharma H., Smith D., Turner C.E. et al. Clinical and Molecular Epidemiology of Staphylococcal Toxic Shock Syndrome in the United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(2):258–266. DOI: 10.3201/eid2402.170606.
- Costa Orvay J.A., Caritg Bosch J., Morillo Palomo A. et al. [Toxic shock syndrome: experience in a pediatric intensive care unit]. *UCIP. An Pediatr (Barc).* 2007;66(6):566–572 (in Spanish). DOI: 10.1157/13107390.
- Javouhey E., Pierre-Adrien Bolze, Claire Jamen C. et al. Similarities and differences between staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes in children: results from a 30-case cohort. *Front Pediatr.* 2018;6:360. DOI: 10.3389/fped.2018.00360.
- Adalat S., Dawson T., Hackett S.J., Clark J.E. In association with the British Paediatric Surveillance Unit. Toxic shock syndrome surveillance in UK children. *Arch Dis Child.* 2014;99:1078–1082. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304741.
- Stich N., Waclavicek M., Model N., Eibl M.M. Staphylococcal superantigen (TSST-1) mutant analysis reveals that t cell activation is required for biological effects in the rabbit including the cytokine storm. *Toxins (Basel).* 2010;2(9):2272–2288. DOI: 10.3390/toxins2092272.
- Becker R.E., Berube B.J., Sampedro G.R. et al. Tissue-specific patterning of host innate immune responses by Staphylococcus aureus a-toxin. *J Innate Immun.* 2014;6(5):619–631. DOI: 10.1159/000360006.
- Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность. СПб.; 2010. [Kozlov V.K. Cytokine therapy: pathogenetic orientation in infectious diseases and clinical efficacy. St. Petersburg; 2010 (in Russ.).]
- Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333.
- Wang H., Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med.* 2008;26(6):711–715.
- Kaplan S.L. Staphylococcus aureus infections in children: the implications of changing trends. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20160101. DOI: 10.1542/peds.2016-0101.
- Rayala B.Z., Morrell D.S. Common skin conditions in children: skin infections. *FP Essent.* 2017;453:26–32.
- Schmitz M., Roux X., Huttner B., Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):88.
- Lappin E., Ferguson A.J. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):281–290.
- Robinson K.A., Rothrock G., Phan Q. et al. Active bacterial core surveillance/emerging infections program network. Risk for severe group A streptococcal disease among patients' household contacts. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(4):443–447.
- Краснова Е.И., Карпович Г.С., Васюнин А.В. и др. Особенности клинико-лабораторных показателей в различные периоды псевдотуберкулезной инфекции у детей на территории Новосибирской области. *Лечащий врач.* 2020;23(11):40–45.
- [Krasnova E.I., Karpovich G.S., Vasyunin A.V. and other. Features of clinical and laboratory parameters in different periods of pseudotuberculosis infection in children in the Novosibirsk region. *Attending doctor.* 2020;23(11):40–45 (in Russ.).] DOI: 10.26295 / OS.2020.68.84.009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Карпович Глеб Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; врач-инфекционист детского инфекционного отделения № 3 ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3»; 630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81; ORCID iD 0000-0003-0982-6952.

Куимова Ирина Валентиновна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0003-4727-1636.

Краснова Елена Игоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0003-3168-9309.

Марамыгин Данил Сергеевич — врач-педиатр детского инфекционного отделения № 1 ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3»; 630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81; ORCID iD 0000-0002-0111-2640.

Еникеев Антон Юрьевич — врач-педиатр детского инфекционного отделения № 3 ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3»; 630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81; ORCID iD 0000-0002-4297-6226.

Контактная информация: Карпович Глеб Сергеевич, e-mail: karpovich.gleb@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.06.2021.

Поступила после рецензирования 16.07.2021.

Принята в печать 10.08.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Gleb S. Karpovich — assistant of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; infectiologist of the Children's Department of Infectious Diseases No. 3, Children's City Clinical Hospital No. 3; 81, Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0982-6952.

Irina V. Kuimova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4727-1636.

Elena I. Krasnova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3168-9309.

Danil S. Maramygin — pediatrician of the Children's Department of Infectious Diseases No. 1, Children's City Clinical Hospital No. 3; 81, Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0111-2640.

Anton Yu. Enikeev — pediatrician of the Children's Department of Infectious Diseases No. 3, Children's City Clinical Hospital No. 3; 81, Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4297-6226.

Contact information: Gleb S. Karpovich, e-mail: karpovich.gleb@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 23.06.2021.

Revised 16.07.2021.

Accepted 10.08.2021.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

Журнал «РМЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на <http://www.grls.gostminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.



**АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ**

119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1

XX

Юбилейный Конгресс детских инфекционистов России

«Актуальные вопросы
инфекционной патологии
и вакцинопрофилактики»

16–17 декабря, 2021

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

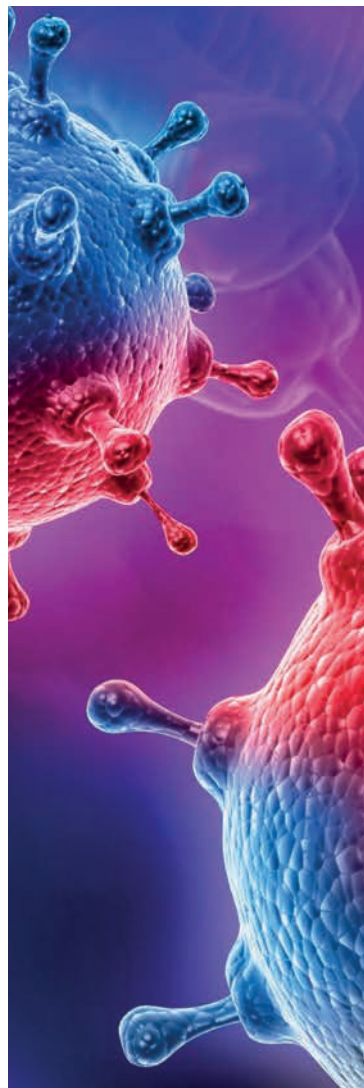
Рэдиссон Славянская Гостиница и Деловой Центр
(Москва, Площадь Европы, 2)

М+Э МЕДИ Экспо

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»
mediexpo.ru | +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru



Реклама



Контакты

Руководитель
научной программы
Ольга Васильевна Шамшева
+7 (916) 516-22-57,
+7 (495) 959-88-01 (доб.2118)
ch-infection@mail.ru

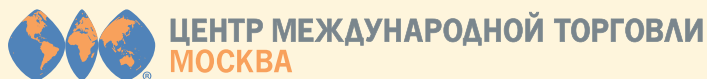
Регистрация участников
и подача тезисов
Николай Скибин
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66
reg@mediexpo.ru

Спонсорское участие
Анна Романова
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79
romanova@mediexpo.ru

Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов,
экскурсии
Елена Лазарева
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02
hotel@mediexpo.ru

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

17-19 ноября 2021 года



ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА

МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12



XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество неонатологов
- Ассоциация анестезиологов и реаниматологов



Руководители конгресса:

Е.Н. Байбарина

Директор Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, д.м.н.

Д.Н. Дегтярев

Заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

Г.Т. Сухих

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

А.В. Пырегов

Директор Института анестезиологии-реаниматологии и трансфузиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор, д.м.н.

В рамках конгресса на высочайшем профессиональном уровне будут обсуждаться вопросы дальнейшего совершенствования оказания анестезиолого-реаниматологической помощи, интенсивной терапии женщинам и новорожденным. В основе научной программы лежат мультидисциплинарные аспекты медицинской помощи в критических ситуациях – те меры, которые действительно спасают жизни матерей и новорожденных.

Для участников конгресса выступят отечественные и зарубежные ученые, ведущие специалисты анестезиологии-реаниматологии, неонатологии, трансфузиологии, акушерства и гинекологии, специалисты смежных клинических дисциплин, эксперты передовых медицинских учреждений.

За годы существования конгресс стал своего рода катализатором развития перинатальной медицины.

*Заявка на аккредитацию форума по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

Контакты

Организационный комитет

Неонатология:

Дегтярев Дмитрий Николаевич
d_degtyarev@oparina4.ru

Анестезиология:

Пырегов Алексей Викторович
a_pyregov@oparina4.ru

Регистрация участников

и получение тезисов

Скибин Николай
reg@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
моб.: +7 (929) 646-51-66

По вопросам участия в выставке:

Князева Анастасия

Менеджер проекта
knyazeva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
моб.: +7 (926) 611-23-94

Бронирование гостиниц, заказ

авиа и ж/д билетов, экскурсии

Лазарева Елена

hotel@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
моб.: +7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ:

Еремеева Ольга

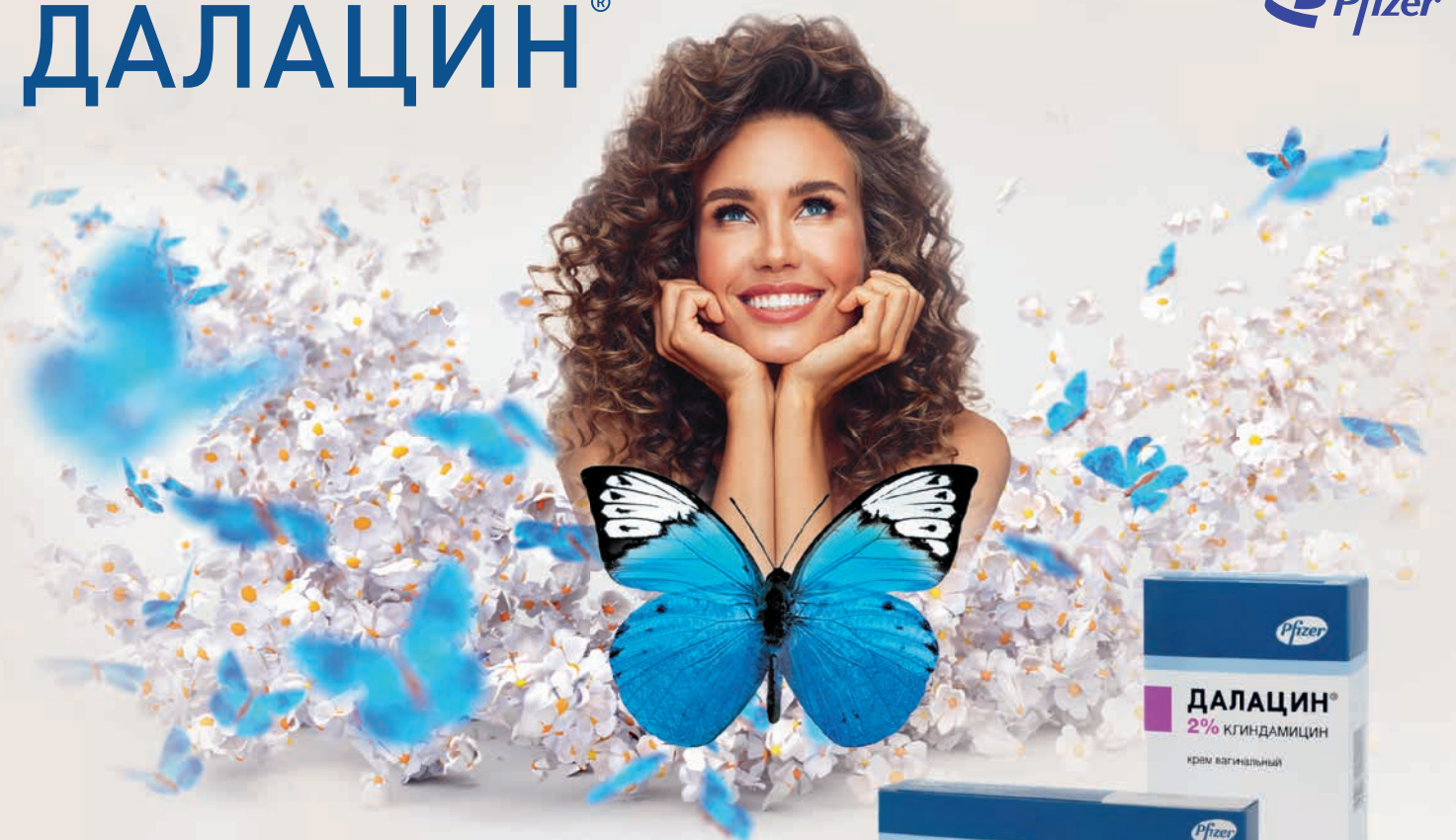
Менеджер по рекламе и PR
pr@mediexpo.ru
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 125)
моб.: +7 (926) 611-23-59



реклама

ОРИГИНАЛЬНЫЙ КЛИНДАМИЦИН¹

ДАЛАЦИН[®]



Лечение бактериального вагиноза на *раз-два-три!*^{*}



Эффективен против шести возбудителей бактериального вагиноза и включен в клинические рекомендации^{2,3,5}



Доказанно снижает риск рецидивов^{1,2,3,5}



Самый короткий интравагинальный курс лечения: всего 3 дня^{1,3,4}

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ДАЛАЦИН[®]

Формы выпуска: крем вагинальный 2%, суппозитории вагинальные 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик – линкозамид. Показания к применению: бактериальный вагиноз. Противопоказания: повышенная чувствительность к клиндамицину, линкомицину или любому компоненту препарата; антибиотик-ассоциированный колит в анамнезе; возраст до 18 лет [данные по безопасности, эффективности отсутствуют]. Способ применения и дозы: один суппозиторий интравагинально предпочтительно перед сном в течение 3-х последовательных дней; крем интравагинально один полный аппликатор [5 г крема, примерно 100 мг клиндамицина] предпочтительно перед сном в течение 3 или 7 дней подряд. Применение при беременности: при применении клиндамицина интравагинально во II или III триместре беременности увеличения частоты врожденных аномалий плода не отмечалось. Применение препарата во II-III триместре беременности возможно, если потенциальная польза для матери превосходит риск для плода. Адекватных контролируемых исследований по применению препарата в I триместре беременности не проводилось, поэтому ДАЛАЦИН[®] можно назначать женщинам в I триместре беременности только по абсолютным показаниям, т.е. когда потенциальная польза терапии препаратом превосходит потенциальный риск для плода. Побочное действие: часто встречаются следующие побочные явления: вульвовагинальный кандидоз, грибковые инфекции, инфекции, вызываемые грибами рода *Candida*, вульвовагинальная боль, вульвовагинальные расстройства, головная боль, боль в животе, диарея, тошнота, зуд кожи. Особые указания: до назначения препарата с помощью соответствующих лабораторных методов должны быть исключены *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans* и *Herpes simplex virus*, часто вызывающие вульвовагинит. Пациенток следует предупредить о том, что во время терапии препаратом не следует вступать в половые сношения, а также применять другие средства для интравагинального введения (тампоны, спринцевание). Препарат содержит компоненты, которые могут уменьшить прочность изделий из латекса или каучука, поэтому использование презервативов, влагилищных противозачаточных диафрагм и других средств из латекса для интравагинального применения во время терапии препаратом и в течение 72 часов после применения не рекомендуется. Не рекомендуется применение препарата в период менструации. Следует отложить начало терапии до окончания менструации. Условия хранения: при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Отпуск из аптек: по рецепту. Перед применением препарата следует тщательно ознакомиться с инструкциями: крем 1N[°] 011553/01, суппозитории П N[°] 011553/02.

Лицо на изображении не является реальным пациентом

^{*} Вагинальные суппозитории однократно в течение трёх дней. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Далацин[®] крем – П N011553/01, суппозитории П N011553/02. 2. Пустыгина О. А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Акушерство и гинекология, №3/2018. 3. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российское общество акушеров-гинекологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных бактериальным вагинозом. Акушерство и гинекология, № 4/2016. 4. CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015. 5. Савичева А. М., Шпилицына Е. В. и др. Частота выявления *Gardnerella Vaginalis* и *Atopobium Vaginae* у женщин с выделениями из влагалища и их связь с бактериальным вагинозом. Status Praesens. №6 Москва, 2016.



Служба Медицинской Информации
Medinfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет-сайте: www.pfizermedinfo.ru

PP-CLT-RUS-0173 от 19.07.2021

000 «Пфайзер Инновации»,
123112, Москва, Пресненская наб.,
д.10, БЦ «Башня на набережной»
(блок С), 22 этаж
тел. + 7 (495) 287-50-00
факс: +7 495 287 53 00
<https://www.pfizer.ru>