



# АНГИОВИТ®

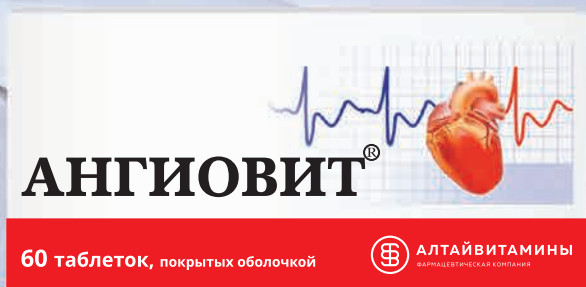
## ПЛАНИРУЙТЕ ЗДОРОВОЕ БУДУЩЕЕ

### лекарственный препарат для контроля уровня гомоцистеина

- Коррекция гипергомоцистеинемии и риска связанных с ней акушерских патологий
- Профилактика репродуктивных осложнений до и во время беременности
- Профилактика дефицита витаминов В6, В9, В12



Реклама



#### Состав

**ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА** (витамин В9) – 5 мг  
**ПИРИДОКСИН** (витамин В6) – 4 мг  
**ЦИАНОКОБАЛАМИН** (витамин В12) – 6 мкг



**АЛТАЙВИТАМИНЫ**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Горячая линия: 8-800-2008-988  
Алтайский край, г. Бийск, ул Заводская. 69  
[altayvitamin.ru](http://altayvitamin.ru)    [angiovit.ru](http://angiovit.ru)

Эксклюзивный дистрибьютор ООО «АЛТАЙВИТАМИНЫ ТРЕЙДИНГ»

Информация предназначена для специалистов. Реклама. Р N003699/01

# Содержание

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Дефицит витаминов и микронутриентов и особенности репродуктивного здоровья у женщин**  
*Е.Г. Кудинова* ..... 182

**Совершенствование методов хирургического лечения патологии шейки матки**  
*И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова* ..... 188

**Особенности дисфункции тазовых органов до и после хирургической коррекции у пациенток с генитальным пролапсом**  
*А.В. Смирнова, А.И. Малышкина, И.А. Колганова, Н.В. Шехлова, З.С. Абдуллаева* ..... 194

### ОБЗОРЫ

**Новые возможности терапии железодефицитных состояний у женщин в различные возрастные периоды**  
*Ю.Э. Доброхотова, Э.А. Маркова* ..... 201

**Современные тенденции хирургического лечения бесплодия, ассоциированного с синдромом поликистозных яичников**  
*И.И. Гришин, Т.Г. Чирвон, О.Р. Огеде* ..... 209

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Некоторые аспекты преждевременного полового развития у девочек дошкольного возраста**  
*Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров, М.А. Родина* ..... 215

## ПЕДИАТРИЯ

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

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Распространенность и варианты суицидального поведения детей и подростков Краснодарского края**  
*Е.О. Бойко, Ю.Ш. Васянина, Ю.А. Мильникова, Е.К. Алексаньян* ..... 223

### ОБЗОРЫ

**Боль в горле. Перекрестье проблем и поиски решений**  
*Е.Ю. Радциг, А.В. Гуров* ..... 228

**Рациональная терапия острого среднего отита у детей с позиции доказательной медицины**  
*Д.В. Усенко* ..... 237

**Современные аспекты применения витамина D в клинической практике**  
*С.В. Мальцев* ..... 244

**Влияние детских кисломолочных напитков, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, на здоровье ребенка раннего возраста**  
*И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Е.В. Скоробогатова* ..... 253

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

**Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с герпетической инфекцией**  
*Г.С. Карпович, А.Е. Шестаков, Е.И. Краснова* ..... 262

**Дефицит лизосомной кислой липазы: анализ применения ферментной заместительной терапии**  
*Н.А. Полянская, А.А. Горбунова, Е.Б. Павлинова, О.А. Савченко, И.А. Киришина, М.Э. Багаева, Т.В. Строкова* ..... 270

**Поздняя диагностика инородного тела бронха у подростка 14 лет**  
*Т.А. Бокова, Е.С. Вакурова, А.Н. Вербовский, А.С. Бевз, А.Р. Теминдаров, О.А. Бокова* ..... 277

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна**

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

**EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,**

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

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

**Берлев Игорь Викторович**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Блюсс Олег**, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

**Вальский Дан**, профессор, Университетская клиника Хадасса, Иерусалим, Израиль

**Виссер Джерард Х.А.**, профессор, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

**Геддес Донна**, доцент, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

**Геппе Наталья Анатольевна**, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

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

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

**Мунблит Даниил**, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

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

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

**Ди Ренцо Жан Карло**, профессор, Университет Перуджи, Италия

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

**Александар Стефанович**, профессор, Университет Белграда, Сербия

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

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

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

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

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

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

**EDITORIAL BOARD**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Aleksandar Stefanovic**, professor, University of Belgrade, Serbia

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

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

**Adilia F. Urmancheeva**, 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

# Contents

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

### ORIGINAL RESEARCH

**Deficiency of vitamins and micronutrients and reproductive health in women**  
*E.G. Kudinova* ..... 182

**Optimizing surgical management of uterine cervix disorders**  
*I.Yu. Il'ina, Yu.E. Dobrokhotova* ..... 188

**Characteristics of the pelvic organ dysfunctions in patients before and after genital prolapse surgery**  
*A.V. Smirnova, A.I. Malyshkina, I.A. Kolganova, N.V. Shekhlova, Z.S. Abdullaeva* ..... 194

### REVIEW ARTICLES

**New treatment options for iron deficiency in women of different ages**  
*Yu.E. Dobrokhotova, E.A. Markova* ..... 201

**Current trends in surgical treatment for infertility associated with polycystic ovary syndrome**  
*I.I. Grishin, T.G. Chirvon, O.R. Oguede* ..... 209

### CLINICAL PRACTICE

**Some aspects of precocious puberty in preschool-age girls**  
*Yu.Yu. Chebotareva, Yu.A. Petrov, M.A. Rodina* ..... 215

## PEDIATRICS

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

### ORIGINAL RESEARCH

**Prevalence of suicidal behavior in children and adolescents of the Krasnodar Territory**  
*E.O. Boyko, Yu.Sh. Vasyanina, Yu.A. Mylnikova, E.K. Aleksanyan* ..... 223

### REVIEW ARTICLES

**Sore throat. Crossing problems and finding solutions**  
*E.Yu. Radtsig, A.V. Gurov* ..... 228

**Rational therapy of acute otitis media in children based on evidence-based medicine**  
*D.V. Usenko* ..... 237

**Current perspectives of using vitamin D in clinical practice**  
*S.V. Maltsev* ..... 244

**Fermented milk-based baby drinks fortified by prebiotics and probiotics: impact on the health of infants and young children**  
*I.N. Zakharova, I.V. Berezhnaya, E.V. Skorobogatova* ..... 253

### CLINICAL PRACTICE

**Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with herpes infection**  
*G.S. Karpovich, A.E. Shestakov, E.I. Krasnova* ..... 262

**Lysosomal acid lipase deficiency: analysis of enzyme replacement therapy**  
*N.A. Polyanskaya, A.A. Gorbunova, E.B. Pavlinova, O.A. Savchenko, I.A. Kirshina, M.E. Bagaeva, T.V. Strokova* ..... 270

**Late diagnosis of bronchial foreign body aspiration in a 14-year-old teenager**  
*T.A. Bokova, E.S. Vakurova, A.N. Verbovsky, A.S. Bezv, A.R. Temendarov, O.A. Bokova* ..... 277

# PMЖ. Мать и дитя

Т. 5, № 3, 2022

## Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

## Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

## главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

## шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

## медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

## редактор-корректор

В.Н. Калинина

## директор по развитию

А.М. Шутая

## коммерческий директор

О.В. Филатова

## отдел рекламы

М.М. Андрианова

## дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

## отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

## техническая поддержка

### и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 319679

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

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

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов



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

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

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,684

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

## Дата выхода в свет

21.09.2022



# Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 5, N 3, 2022

## Founder

LLC «Russian Medical Journal»

## Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

## Editor-in-chief

Yulia E. Dobrokhotova

## Executive Editor

Janna G. Oganezova

## Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

## Proof-reader

Vita N. Kalinina

## Director of Development

Alexandra M. Shutaya

## Commercial director

Olga V. Filatova

## Publicity department

Maya M. Andrianova

## Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

## Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

## Technical support

### and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

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

107023, Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 319679

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

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

This journal is a scientific issue for doctors.

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

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

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

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



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

Open price

▲ – for publicity

## Date of issue:

September 21, 2022

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-182-187

# Дефицит витаминов и микронутриентов и особенности репродуктивного здоровья у женщин

Е.Г. Кудинова

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить особенности содержания витаминов и микронутриентов в крови у молодых женщин.

**Материал и методы:** проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое включали молодых женщин в возрасте 18–24 лет с жалобами на нарушения менструального цикла (НМЦ) или проявления андрогензависимой дерматопии (акне, себорея, алопеция). Оценивали клинико-anamnestические, антропометрические параметры, показатели гормонов, участвующих в реализации репродуктивной функции, ряд биохимических показателей крови, данные УЗИ малого таза.

**Результаты исследования:** в исследование вошло 133 женщины, которые были распределены в 4 группы. Первую группу (n=53) составили женщины с НМЦ, 2-ю группу (n=44) — женщины с проявлениями гиперандрогении (ГА; акне и постакне, алопеция, себорея) и НМЦ, 3-ю группу (n=9) — женщины с проявлениями ГА без НМЦ, 4-ю группу (n=27) — женщины без ГА и НМЦ (условно здоровые). У 41% женщин 1-й и 2-й групп и у 44% женщин 3-й группы установлены признаки увеличения объема яичников и изменения их структуры (мультифолликулярные или поликистозные яичники). Эхографические признаки ановуляции выявлены у 26,1, 32,3 и 35,0% женщин 1, 2 и 3-й групп соответственно. Сравнение уровня андрогенных стероидов в группах не выявило статистически значимых различий, но во 2-й и 3-й группах определены пограничные уровни кортизола и более высокие, чем в 1-й группе, значения 17-ОН прогестерона плазмы крови. Показатели гонадотропинов достоверно не различались, однако соотношение ЛГ/ФСГ оказалось выше, хотя и недостоверно, у женщин 2-й группы. У каждой четвертой женщины 1, 2, 3-й групп определена гиперпролактинемия (диапазон значений от 737 до 1079 мЕд/л). Содержание 25(ОН)D было снижено во всех трех группах, составив 16,4±8,4, 24,7±13,2 и 11,4±4,5 нг/мл соответственно. Уровни гомоцистеина хотя и были расценены как пограничные (11,5±2,9, 9,7±2,8 и 9,4±2,7 мкмоль/л), но статистически значимо (p<0,0002) различались в группах. Кроме того, в 1, 2 и 3-й группах обнаружены погранично низкие показатели фолиевой кислоты, витамина B<sub>12</sub> и ферритина сыворотки крови.

**Заключение:** выявленные у женщин с НМЦ и ГА нарушения необходимо учитывать при формировании плана лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** нарушения менструального цикла, гиперандрогения, гомоцистеин, ферритин, витамин D, витамины группы B.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кудинова Е.Г. Дефицит витаминов и микронутриентов и особенности репродуктивного здоровья у женщин. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(3):182–187. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-182-187.

## Deficiency of vitamins and micronutrients and reproductive health in women

E.G. Kudinova

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to identify the content of vitamins and micronutrients in the blood of young female patients.

**Patients and Methods:** a prospective single-center study included young female patients aged 18–24 years with complaints of menstrual disorders (MD) or manifestations of androgen-dependent dermatopathy (acne, seborrhea, alopecia). Clinical, anamnestic and anthropometric parameters, hormonal profile involved in the realization of reproductive function, a number of biochemical blood parameters, and pelvic ultrasound data were evaluated.

**Results:** the study included 133 female patients divided into 4 groups. Group 1 (n=53) consisted of female patients with MD, group 2 (n=44) — women with manifestations of hyperandrogenism (HA; acne and post-acne, alopecia, seborrhea) and MD, group 3 (n=9) — female patients with HA manifestations without MD, group 4 (n=27) — female patients without HA and MD (conditionally healthy). 41% of female patients of the 1st and 2nd groups and 44% of the 3rd group showed signs of an increase in the ovarian volume and changes in their structure (multifollicular or polycystic ovaries). Echographic signs of anovulation were detected in 26.1, 32.3 and 35.0% of female patients in groups 1, 2 and 3, respectively. Comparison of the androgenic steroid level in the groups did not reveal statistically significant differences, however, there were borderline cortisol levels and higher values of plasma 17-OH progesterone (vs the group 1) in groups 2 and 3. Values of gonadotropins did not differ significantly, but the LH/FSH ratio was higher in group 2, although unreliable. Hyperprolactinemia was detected in every fourth female patient of groups 1, 2, 3 (value range from 737 to 1079 mIU/L). 25(OH)D content was reduced in all three groups, amounting to 16.4±8.4, 24.7±13.2 and 11.4±4.5 ng/mL, respectively. Although homocysteine levels were borderline (11.5±2.9, 9.7±2.8 and 9.4±2.7 μmol/L), they differed statistically significantly (p<0.0002) in the groups. Besides, borderline low levels of folic acid, vitamin B<sub>12</sub> and serum ferritin were found in groups 1, 2 and 3.

**Conclusion:** the disorders detected in women with MD and HA should be taken into account when forming the treatment tactics.

**KEYWORDS:** menstrual disorders, hyperandrogenism, homocysteine, ferritin, vitamin D, B vitamins.

**FOR CITATION:** Kudinova E.G. Deficiency of vitamins and micronutrients and reproductive health in women. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(3):182–187 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-182-187.

## ВВЕДЕНИЕ

Принятая в настоящее время концепция синтеза и метаболизма гормонов яичников, надпочечников и периферических тканей с учетом их биотрансформации и гонадотропного влияния обусловлена не только генетическими, но и эпигенетическими факторами. Участниками регуляции менструального цикла и овуляции являются эстрогены, прогестерон и тестостерон [1], в связи с чем важным считается определение их плазменных фракций. Продукция указанных гормонов контролируется центральной нервной системой, а именно гипоталамусом и гипофизом. Известно, что 25% андрогенов у женщин образуются в яичниках, 25% — в надпочечниках, остальные синтезируются в периферических тканях из одних и тех же исходных субстратов-прогормонов (дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС)), синтез которых осуществляется надпочечниками. Циркулирующий же в крови тестостерон у женщин способен к конверсии в 5 $\alpha$ -дигидротестостерон и 17 $\beta$ -эстрадиол в тканях-мишенях. Периферическая конверсия тестостерона и его воздействие на ткани-мишени осуществляются при достаточном количестве рецепторов [1–3].

Формирование дисфункции яичников и реализация факторов бесплодия рассматриваются с позиций нарушений взаимодействия этажей регуляции, а также патогенетических паттернов изменений митохондриального обмена и снижения чувствительности рецепторного аппарата в репродуктивных органах [2, 3]. Так, например, латентный и тканевый дефицит железа проявляется нарушением ферментативной активности и дыхательной функции тканей [4, 5]. В свою очередь, возникновение хронической гипоксии в клетках и тканях, в том числе репродуктивных органов, отражается на функционировании эндотелия сосудов и механизмах созревания ооцитов и овуляции. Последняя является квинтэссенцией баланса молекулярно-клеточных механизмов, состоятельной рецепции и гормонального взаимодействия.

Выявление факторов риска при гинекологических заболеваниях предполагает назначение препаратов и биологически активных добавок с профилактической целью [6, 7]. Антиоксидантные и противовоспалительные свойства витаминов и микроэлементов, необходимые белкам в цикле клеточного метаболизма [6, 8], известны давно. Нормальные процессы роста, созревания ооцитов и лютеолиз связаны с достаточным содержанием витаминов группы В, витаминов С и D, которые выступают кофакторами ферментов, медиаторами системы «гипоталамус — гипофиз — яичники» и ответственны за формирование рецепторов к гормонам в органах-мишенях [9–11]. По данным многих исследователей [6, 8, 9, 12, 13], микроэлементы обеспечивают нормализацию содержания гормонов репродуктивной системы и устранение нарушений менструального цикла (НМЦ). Тенденция к увеличению частоты бесплодия и снижению овариального резерва яичников в последнее время заставляет исследователей искать новые пути воздействия на механизмы ооцито- и фолликулогенеза, что, в свою очередь, привлекает внимание и к стратегии использования витаминных комплексов [14], которые являются одним из важных этапов коррекции клеточного метаболизма. Это все равным образом способствует нормализации гонадотропных взаимоотношений яичников и надпочечников в организме женщины.

Дефицит витаминов и микроэлементов в настоящее время рассматривается как один из пусковых механизмов формирования дисфункций репродуктивной системы. Среди причин их развития рассматриваются не только стресс, переутомление, но и изменение массы тела, и в большей мере ее увеличение. Сформированные нейроэндокринные и обменные нарушения у женщин взаимосвязаны также с проявлениями системного воспалительного ответа [10, 15]. Адаптация женского организма к различным нагрузкам требует повышенного потребления витаминов и минералов. Недостаточные знания и недопонимание проблемы в настоящее время приводят к несбалансированному использованию витаминно-минеральных комплексов, не оказывающему должного эффективного воздействия.

**Цель исследования:** выявить особенности содержания некоторых витаминов и микроэлементов в крови у молодых женщин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одноцентровое исследование, в которое включали молодых женщин в возрасте 18–24 лет, обратившихся на прием к гинекологу в Медицинский научно-образовательный центр Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета с жалобами на НМЦ или проявления андрогензависимой дерматопии (акне, себорея, алопеция).

**Критерии включения:** нарушения менструального цикла (олигоменорея, аномальные маточные кровотечения, дисменорея), молодой возраст, информированное добровольное согласие на обследование.

**Критерии исключения:** наличие пороков развития половых органов, острые воспалительные заболевания половых органов, беременность.

Проведен анализ клинико-anamnestических и антропометрических данных, параметров репродуктивных гормонов плазмы крови в 1-ю фазу менструального цикла, участвующих в реализации репродуктивной функции (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, 17-ОН прогестерон, ДГЭАС, тестостерон, кортизол), и биохимического профиля с оценкой уровня глюкозы, ферритина, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и 25(ОН)D сыворотки крови, а также уровня гомоцистеина и соотношения лимфоцитов/моноцитов крови [16], интерпретированы данные эхографического исследования органов малого таза.

Для обработки полученных данных использовали программный пакет Statistics 18.0 for Windows (Biostat). Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Значения показателей представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD), достоверность различий показателей в группах определяли по t-критерию Стьюдента и считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Различия между группами оценивали с использованием однофакторного дисперсионного анализа, критерия Манна — Уитни и критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошло 133 женщины, которые были распределены в 4 группы. Первую группу составили молодые женщины ( $n=53$ ) с НМЦ (шифр по МКБ-10): олигоменорея N91.3, аномальные маточные кровоте-



**Таблица 1.** Характеристика женщин в группах исследования**Table 1.** Study group characteristics

Показатель Indicator	1-я группа Group 1 (n=53)	2-я группа Group 2 (n=44)	3-я группа Group 3 (n=9)	4-я группа Group 4 (n=27)	p
Возраст менархе, лет Age at menarche, years	12,7±0,8	12,5±0,9	12,3±1,0	12,6±1,0	-
Рост, см / Height, cm	166,5±7,4	165,1±6,6	160,8±3,7	166,6±6,3	-
Масса тела, кг Body weight, kg	62,4±12,2	60,8±12,3	55,9±9,1	60,3±9,3	-
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	22,2±3,6	22,2±3,7	20,8±2,2	21,7±2,9	p <sub>1-4</sub> <0,03 p <sub>2-4</sub> <0,04 p <sub>1-3</sub> <0,0003 p <sub>2-3</sub> <0,0004
Окружность талии, см Waist circumference, cm	70,0±10,1	76,3±12,7	71,3±5,1	67,1±4,7	p <sub>1-3</sub> <0,001 p <sub>1-4</sub> <0,0001 p <sub>2-4</sub> <0,0001 p <sub>2-3</sub> <0,004 p <sub>3-4</sub> <0,0001

**Таблица 2.** Показатели гормонального статуса у пациенток 1, 2 и 3-й групп**Table 2.** Hormonal profile in group 1, 2 and 3

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3
ФСГ, мМЕ/мл / FSH, mIU/mL (2,8-11,3)	5,5±2,5	5,1±2,0	5,1±1,8
ЛГ, мМЕ/мл / LH, mIU/ml (1,1-11,6)	6,4±7,1	5,9±6,5	4,8±1,3
Пролактин, мЕд/л / Prolactin, mIU/L (109-557)	420,4±233,1	464,4±298,2	443,1±144,9
Эстрадиол, пмоль/л / Estradiol, pmol/L (68-1269)	197,1±248,1	191,8±223,9	100,1±246,2
Тестостерон, нмоль/л / Testosterone, nmol/L (0,52-1,72)	1,2±0,8	1,4±0,9	1,7±1,1
ДГЗАС, мкмоль/л / DHEA-S, μmol/L (2,6-13,9)	8,7±4,2	8,5±3,0	9,5±2,9
Кортизол, нмоль/л / Cortisol, nmol/L (101-535)	380,7±91,5	400,7±217,5	417,2±108,2

ния N92.0-N92.2, дисменорея N94.4-N94.5); 2-ю группу (n=44) — женщины с проявлениями гиперандрогении (ГА) (акне и постакне, алопеция, себорея) и НМЦ; 3-ю группу (n=9) — женщины с проявлениями ГА без НМЦ, 4-ю группу (n=27) — женщины без ГА и НМЦ (проходившие медосмотр, условно здоровые).

Согласно результатам физикального обследования наибольший индекс массы тела (ИМТ), хотя и находившийся в пределах нормальных значений, установлен у женщин с НМЦ в 1-й и 2-й группах (табл. 1). ИМТ соответствовал нормативным значениям, однако измерение окружности талии позволило определить наибольшие значения у женщин с проявлениями ГА. Это, в свою очередь, отражало накопление абдоминальной подкожной жировой ткани у женщин 2-й и 3-й групп. Характерно, что у здоровых женщин окружность талии оказалась наименьшей.

В ходе проведенного исследования установлено, что показатели гонадотропинов статистически не различались

в группах сравнения (табл. 2). Полученные параметры анализировали с учетом референсных нормативных показателей лаборатории, в которой проводилось исследование. Однако соотношение ЛГ/ФСГ оказалось больше, хотя и недостоверно, у женщин 2-й группы — 1,2±1,3 (медиана 0,9) в сравнении с остальными: в 1-й и 3-й группах — 1,16±2,8 (медиана 0,7) и 1,0±0,4 (медиана 0,7) соответственно. Средние значения пролактина плазмы крови определены ближе к пограничным, наибольшим оказался уровень пролактина в группе женщин с НМЦ и ГА (см. табл. 2). Между тем у каждой четвертой женщины 1, 2 и 3-й групп определена гиперпролактинемия (диапазон значений от 737 до 1079 мЕд/л): 25,8% женщин с НМЦ и ГА, 23,3% и 22,2% женщин 1-й и 3-й групп.

У каждой третьей женщины 1, 2 и 3-й групп обнаружены эхографические отклонения в объеме яичников: у 41% женщин 1-й и 2-й групп и у 44% женщин 3-й группы установлены признаки увеличения объема яичников и изменения

**Таблица 3.** Показатели содержания витаминов и ферритина в 1, 2 и 3-й группах**Table 3.** Vitamin and ferritin content in group 1, 2 and 3

Показатель / Indicator	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3	p
25(OH)D, нг/мл / 25(OH)D, ng/mL (30-100)	16,4±8,4*	24,7±13,2	11,4±4,5	p <sub>1-3</sub> =0,0003 p <sub>2-3</sub> <0,01
Ферритин, мкг/л / Ferritin, µg/L (10-120)	20,2±19,6	19,5±13,7	18,1±7,4	-
V <sub>12</sub> , пмоль/л / V <sub>12</sub> , pmol/L (25-165)	73,6±51,8	44,7±23,8	46,5±31,6	p <sub>1-2</sub> =0,0009
Фолиевая кислота, нг/мл / Folic acid, ng/mL (3,1-20,5)	7,3±3,2	6,8±4,0	5,9±3,8	-

их структуры (мультифолликулярные или поликистозные яичники). Одновременно эхографические признаки ановуляции выявлены у 26,1, 32,3 и 35% женщин 1, 2 и 3-й групп соответственно.

Анализ уровня андрогенных стероидов в группах сравнения не выявил статистически значимых различий. Однако во 2-й и 3-й группах определены пограничные уровни кортизола и более высокие, чем в 1-й группе, значения 17-ОН прогестерона плазмы крови (см. табл. 2).

Низкие уровни 25(OH)D сыворотки крови обнаружены у женщин 1, 2 и 3-й групп. У пациенток 4-й группы уровни 25(OH)D не определялись из-за отсутствия показаний. Известно, что низкие уровни витамина D коррелируют с риском развития инсулинорезистентности. При изучении уровней глюкозы крови установлены статистически значимые различия. В 4-й группе у женщин без НМЦ и ГА средние значения глюкозы крови (4,7±0,4 ммоль/л) и окружность талии были наименьшими (см. табл. 1). У женщин 1-й и 2-й групп (p<0,001) определены высоко нормальные значения глюкозы крови — 5,1±0,5 и 5,2±0,9 ммоль/л, тогда как в 3-й и 4-й группах они были статистически меньше — 4,9±0,3 и 4,7±0,4 ммоль/л соответственно.

В ходе исследования установлены статистически значимые (p<0,0002) различия в уровне гомоцистеина плазмы крови, хотя значения были расценены как пограничные: у женщин 1-й группы 11,5±2,9 мкмоль/л, во 2-й и 3-й группах ниже — 9,7±2,8 и 9,4 ±2,7 мкмоль/л соответственно.

Характерно, что в 1, 2 и 3-й группах у женщин обнаружены погранично низкие значения фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, что могло способствовать более высоким уровням гомоцистеина крови. Также в этих группах выявлены низкие значения ферритина сыворотки крови, свидетельствующие о латентном дефиците железа [4, 5]. Уровни ферритина крови оказались погранично низкими во всех трех группах женщин, имеющих репродуктивные нарушения. Наименьшие значения ферритина установлены у женщин с проявлениями ГА (табл. 3).

Учитывая найденные пограничные значения гомоцистеина у женщин с НМЦ, была проанализирована численность моноцитов периферической крови у пациенток групп сравнения. Важную роль в сохранении равновесия гемостатических реакций играют фрагменты мембран, отделяемые при активации и апоптозе клеток, обладающие прокоагулянтной активностью. К ним относятся не только тромбоциты и эндотелиоциты, но и моноциты [17]. Кроме того, именно моноциты, являющиеся источниками дендритных клеток, участвуют в формировании иммунологической толерантности организма, а значит, и его устойчивости к бак-

териальным и вирусным инфекциям. Обнаружено, что наименьшая численность моноцитов периферической крови наблюдалась у женщин 1-й и 2-й групп, имеющих НМЦ, — 9,17±1,3% и 8,88±1,8% соответственно, большая численность в 3-й и 4-й группах — 9,5±1,7% и 9,7±1,8% соответственно.

Для оценки иммунологической устойчивости было рассчитано соотношение лимфоцитов/моноцитов, которое в 1-й и 4-й группах составило 3,8 и 3,9 соответственно; в 3-й группе — 4,0; во 2-й группе оказалось наиболее высоким — 4,4 (p<0,0001).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ выявил латентный дефицит железа, пограничные уровни витаминов группы В и недостаточность витамина D, наиболее выраженные у женщин, имевших проявления ГА и НМЦ. У каждой третьей пациентки 1, 2 и 3-й групп установлена ановуляция, сопровождавшаяся низкими уровнями 25(OH)D, участие которого доказано в повышении чувствительности клеток к ФСГ и в механизмах синтеза прогестерона [16, 18, 19].

Важную роль в процессах овуляции отводят витамину В<sub>12</sub> [8, 12, 14, 15], погранично низкие уровни которого обнаружены у пациенток с НМЦ и ГА. Известно, что гипоксия, возникшая на фоне недостаточности и последующего дефицита витаминов и железа, снижает метаболизм всех звеньев репродуктивной системы, а также влияет на концентрацию и периферическую конверсию гормонов. Показано, что при недостаточном содержании в плазме крови витаминов группы В и витамина D нарушается метилирование ДНК, микроРНК и гистонов [11, 14, 20]. Витамин В<sub>6</sub>, оказывающий эстрогеноподобное воздействие, влияет на механизмы метаболизма γ-аминомасляной кислоты, участвуя таким образом в восполнении уровня прогестерона. Дефицит витаминов С, В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты сопровождается снижением процессов инактивации эстрогенов в печени [11–13, 20] и нарушением гонадотропных, антиоксидантных и нейропротективных эффектов.

Необходимо диагностировать первые проявления инсулинорезистентности, которые отражаются на состоятельности овуляторных циклов в организме женщины. Увеличение окружности талии и повышение уровней глюкозы крови у женщин с ГА и НМЦ позволяют отнести их в группу высокого риска возникновения ановуляторных циклов.

Сравнительный анализ численности лимфоцитов и моноцитов периферической крови, а также расчет соотношения лимфоцитов/моноцитов позволили установить

наибольшую лабильность иммунологических показателей у женщин с проявлениями ГА и НМЦ. У трети из них обнаружены эхографические критерии ановуляторных циклов, которые сопровождались дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой оси.

У женщин с ГА определены пограничные уровни гомоцистеина крови, что способствовало формированию проявлений сосудисто-эндотелиальной дисфункции. Гомоцистеин легко вступает в химические реакции за счет сульфгидрильной группы (SH-) с образованием агрессивных кислородных радикалов, повреждающих ткани [19, 21]. Дефицит фолиевой кислоты обуславливает накопление гомоцистеина — аминокислоты, которая синтезируется из метионина и обратно конвертируется при помощи витаминов группы В. В исследовании определены низкие пороговые уровни фолиевой кислоты в сыворотке крови у женщин с НМЦ и ГА. Фолиевая кислота является переносчиком метильных групп между органическими соединениями, а также участвует в метаболизме липидов и образовании гомоцистеина, тем самым оказывая непосредственное влияние на состояние сосудистой стенки, в том числе и в репродуктивных органах.

Увеличение частоты необъяснимого бесплодия в последнее время заставляет исследователей искать новые пути влияния на механизмы ооцито- и фолликулогенеза. В связи с тем, что важная роль в процессах обеспечения овуляции отводится витаминам группы В (фолиевой кислоте, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), одним из привлекательных путей считается использование витаминных комплексов для улучшения взаимодействия гормонов с рецепторным аппаратом клеток. Возможно применение в этом случае отечественного комплексного лекарственного препарата Ангиовит®, созданного для коррекции и лечения гипергомоцистеинемии, включающего: фолиевую кислоту в специальной терапевтической дозе 5 мг; пиридоксина гидрохлорид (витамин В<sub>6</sub>) 4 мг и цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>) 0,006 мг. На протяжении двух десятков лет Ангиовит® широко применяется в различных областях медицины, в том числе в акушерстве и гинекологии, доказав свою эффективность и безопасность. Для проведения стандартного курса терапии достаточно приема 1 таблетки в день в течение 1 мес. с последующим контролем уровня гомоцистеина в крови. Терапию данным препаратом можно повторять, ориентируясь на уровни фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> у женщин с НМЦ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у молодых женщин с НМЦ и проявлениями ГА установлены признаки латентного дефицита железа и недостаточности витамина D, а также погранично низкие уровни фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови, что необходимо учитывать при коррекции выявляемых нарушений и формировании плана лечения. Использование лекарственных средств в этой группе может способствовать нормализации уровней витаминов и минералов в крови и профилактике репродуктивных нарушений.

## Литература

1. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология. 2015;14(115):59–64.

2. Klein D.A., Paradise S.L., Reeder R.M. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):39–48. PMID: 31259490.
3. Critchley H.O., Maybin J.A. Molecular and cellular causes of abnormal uterine bleeding of endometrial origin. *Semin Reprod Med*. 2011;29(5):400–449. DOI: 10.1055/s-0031-1287664.
4. Тарасова И.С., Чернов В.М., Лаврухин Д.Б., Румянцев А.Г. Оценка чувствительности и специфичности симптомов анемии и сидеропении. *Гематология и трансфузиология*. 2011;56(5):6–13.
5. Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. 2021.
6. Уварова Е.В., Громова О.А., Лисицина Е.Ю. и др. Роль циклической витаминотерапии в лечении функциональных расстройств менструального цикла. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014;5:43–47.
7. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387(10021):907–916. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
8. Громова О.А. Витамины детям: «за» и «против». *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(4):112–116.
9. Nakamura K., Kodaka M., El-Mehasseb I.M. et al. Further structural analysis of GnRH complexes with metal ions. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005;26(3):247–252. PMID: 15990730.
10. Faghfoori Z., Fazelian S., Shadnough M., Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S429–S432. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.03.030.
11. Boachie J., Adaikalakoteswari A., Samavat J., Saravanan P. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. *Nutrients*. 2020;12(7):1925. DOI: 10.3390/nu12071925.
12. Уварова Е.В. Эффективность и безопасность применения растительного лекарственного препарата Циклодинон® для лечения нарушений менструального цикла у девочек-подростков: обзор опыта клинического применения. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2021;17(2):51–63. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-17-2-51-64.
13. Harika R., Faber M., Samuel F. et al. Micronutrient Status and Dietary Intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in Women of Reproductive Age and Pregnant Women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A Systematic Review of Data from 2005 to 2015. *Nutrients*. 2017;9(10):1096. DOI: 10.3390/nu9101096.
14. Chong M.F., Bui C.T., Jaisamrarn U. et al. A landscape of micronutrient status in women through the reproductive years: Insights from seven regions in Asia. *Womens Health (Lond)*. 2020;16:1745506520973110. DOI: 10.1177/1745506520973110.
15. Кудинова Е.Г., Момот А.П., Уварова Е.В. Современные подходы к профилактике расстройств репродуктивной системы у девочек-подростков и женщин с наследственными нарушениями соединительной ткани и факторами тромбогенного или геморрагического риска. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014;4:49–53.
16. Катальницкий И.И., Дарвин В.В., Зорькин А.А., Мазайшвили К.В. Лимфоцитарно-моноцитарный коэффициент как критерий диагностики и прогноза исхода реваскуляризирующих вмешательств у больных с синдромом критической ишемии нижних конечностей. *РМЖ*. 2019;8(II):79–82.
17. Шойхет Я.Н., Момот А.П. О роли взаимосвязи гемостатических реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей. *Проблемы клинической медицины*. 2008;4(16):102–117.
18. Schalinsk K.L., Smazal L. Homocysteine Imbalance: a Pathological Metabolic Marker. *Adv Nutr*. 2012;3(6):755–762. DOI: 10.3945/an.112.002758.
19. Stanger O., Herrmann W., Pietrzik K. et al.; DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(11):1392–1403. DOI: 10.1515/CCLM.2003.214.
20. Menichini D., Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):1–5. DOI: 10.1080/09513590.2019.1625881.
21. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;1:36–48. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48.

## References

- Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women. Doctor.ru. Gynecology. Endocrinology. 2015;14(115):59–64 (in Russ.).
- Klein D.A., Paradise S.L., Reeder R.M. Amenorrhea: A Systematic Approach to Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2019;100(1):39–48. PMID: 31259490.
- Critchley H.O., Maybin J.A. Molecular and cellular causes of abnormal uterine bleeding of endometrial origin. Semin Reprod Med. 2011;29(5):400–449. DOI: 10.1055/s-0031-1287664.
- Tarasova I.S., Chernov V.M., Lavrukhin D.B., Rumyantsev A.G. Assessment of sensitivity and specificity of symptoms of anemia and sideropenia. Russian journal of hematology and transfusiology. 2011;56(5):6–13 (in Russ.).
- Clinical guidelines. Iron-deficiency anemia. 2021 (in Russ.).
- Uvarova E.V., Gromova O.A., Lisytsina E.Yu. et al. The role of the cyclic vitamin therapy in the treatment of functional menstrual cycle disturbances. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2014;5:43–47 (in Russ.).
- Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016;387(10021):907–916. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
- Gromova O.A. Vitamins for children: yes or no? Pediatric Pharmacology. 2009;6(4):112–116 (in Russ.).
- Nakamura K., Kodaka M., El-Mehasseb I.M. et al. Further structural analysis of GnRH complexes with metal ions. Neuro Endocrinol Lett. 2005;26(3):247–252. PMID: 15990730.
- Faghfoori Z., Fazelian S., Shadnoush M., Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. Diabetes Metab Syndr. 2017;11 Suppl 1:S429–S432. DOI: 10.1016/j.dsx.2017.03.030.
- Boachie J., Adaikalakeswari A., Samavat J., Saravanan P. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism: Evidence from Pre-Clinical and Clinical Studies. Nutrients. 2020;12(7):1925. DOI: 10.3390/nu12071925.
- Uvarova E.V. Effectiveness and safety of herbal medicinal product Cyclodione® in treatment of menstrual irregularities in adolescent girls: a review of clinical usage. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2021;17(2):51–64 (in Russ.). DOI: 10.33029/1816-2134-2020-17-2-51-64.
- Harika R., Faber M., Samuel F. et al. Micronutrient Status and Dietary Intake of Iron, Vitamin A, Iodine, Folate and Zinc in Women of Reproductive Age and Pregnant Women in Ethiopia, Kenya, Nigeria and South Africa: A Systematic Review of Data from 2005 to 2015. Nutrients. 2017;9(10):1096. DOI: 10.3390/nu9101096.
- Chong M.F., Bui C.T., Jaisamrarn U. et al. A landscape of micronutrient status in women through the reproductive years: Insights from seven regions in Asia. Womens Health (Lond). 2020;16:1745506520973110. DOI: 10.1177/1745506520973110.
- Kudinova E.G., Momot A.P., Uvarova E.V. Modern preventive measures in case of reproductive system disorders in adolescent girls and women with hereditary connective tissue disturbances and hemorrhagic or thrombotic risk factors. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2014;4:49–53 (in Russ.).
- Katelnitsky I.I., Darwin V.V., Zorkin A.A., Mazaishvili K.V. Lymphocytic-monocytic coefficient as a criterion of diagnostics and prognosis of the outcome of revascularizing interventions in patients with the syndrome of critical limb ischemia. RMJ. 2019;8(II):79–82 (in Russ.).
- Shoikhet Ya.N., Momot A.P. On the role of the relationship of hemostatic reactions in the formation of foci of purulent destruction of organs and tissues. Problemy klinicheskoy meditsiny. 2008;4(16):102–117 (in Russ.).
- Schalinsk K.L., Smazal L. Homocysteine Imbalance: a Pathological Metabolic Marker. Adv Nutr. 2012;3(6):755–762. DOI: 10.3945/an.112.002758.
- Stanger O., Herrmann W., Pietrzik K. et al.; DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. Clin Chem Lab Med. 2003;41(11):1392–1403. DOI: 10.1515/CCLM.2003.214.
- Menichini D., Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a review. Gynecol Endocrinol. 2020;36(1):1–5. DOI: 10.1080/09513590.2019.1625881.
- Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. 2015;1:36–48.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Кудина Евгения Геннадьевна** — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета; 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1987-0343.

**Контактная информация:** Кудина Евгения Геннадьевна, e-mail: e.kudinova@g.nsu.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 03.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 26.07.2022.

**Принята в печать** 18.08.2022.

## ABOUT THE AUTHOR:

**Evgeniya G. Kudinova** — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; 1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1987-0343.

**Contact information:** Evgeniya G. Kudinova, e-mail: e.kudinova@g.nsu.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** 03.07.2022.

**Revised** 26.07.2022.

**Accepted** 18.08.2022.



IV НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

# ЛАБРИН<sup>2022</sup>

«ЦИФРОВАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ТРЕНД В ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКЕ»

28 - 30 сентября 2022 года, Москва

- Телемедицинские технологии: новый этап в развитии медицины
- Критические акушерские состояния (КАС) — мониторинг в Российской Федерации
- Разработка и внедрение инноваций в сфере репродуктивной медицины и неонатологии
- Междисциплинарный подход к диагностике и лечению заболеваний репродуктивного тракта: современные мировые тенденции
- Цифровые технологии в преаналитике и лабораторной диагностике: перспективные разработки
- Роль информационных технологий в реализации скрининговых программ в акушерстве, неонатологии и онкогинекологии
- Технологии «point-of-care»: разработка, применение, перспективные направления
- Внедрение ЛИС — путь к «быстрой микробиологии»
- Микробиом и биоинформационный анализ
- Биобанкинг — инновационные стратегии развития
- ИСМП и антибиотикорезистентность: учет инфекционных заболеваний и роль автоматизированных систем принятия врачебных решений
- Новейший подход в диагностике SARS-CoV-2 и программы реабилитации женщин и новорожденных после COVID-19
- Клинические рекомендации в акушерстве, гинекологии и неонатологии — методологические лабораторные аспекты



Министерство  
здравоохранения  
Российской Федерации



ФГБУ «Национальный  
медицинский исследовательский центр  
акушерства, гинекологии и перинатологии имени  
академика В. И. Кулакова» Минздрава России

Конгресс пройдет в очном формате в рамках XXIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и дитя — 2022» по адресу:  
Московская область, г. Красногорск, МВЦ «Крокус Экспо», 3-й павильон, 4-й этаж, 20 зал

Мероприятие состоится под эгидой Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Участие бесплатное.

Документация мероприятия подана на аккредитацию в Комиссию НМО.

Регистрация и подробная информация доступна на сайте [LABRIN.PRO](http://LABRIN.PRO)

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-188-193

## Совершенствование методов хирургического лечения патологии шейки матки

И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** улучшение результатов хирургического лечения патологии шейки матки путем применения гемостатического препарата с антимикробным действием.

**Материал и методы:** обследовано 47 женщин в возрасте от 25 до 45 лет с CIN II/III, которым была проведена радиоволновая эксцизия. Основную группу составили 26 (55,3%) пациенток, которым при выполнении эксцизии проводилась дополнительная обработка раневой поверхности 1% водным раствором неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра. В контрольную группу вошла 21 (44,7%) пациентка, которым эксцизию выполняли по стандартной методике. Оценивали клинико-лабораторные показатели до и через 3 мес. после оперативного вмешательства, частоту кровотечений.

**Результаты исследования:** среднее количество лейкоцитов в мазке у пациенток основной группы после лечения составило  $9,2 \pm 1,2$  в поле зрения, у пациенток контрольной группы —  $18,5 \pm 2,9$ ; pH вагинального отделяемого —  $4,2 \pm 0,2$  (от 3,8 до 4,5) и  $4,7 \pm 0,2$  (от 4,2 до 5,8) соответственно. Интраоперационное кровотечение из операционной раны, потребовавшее дополнительных манипуляций, отмечено у 2 (7,7%) пациенток основной группы и у 2 (9,5%) пациенток контрольной группы. На обильные кровяные выделения из влагалища через 10 дней после операции пожаловалась 1 (3,8%) пациентка основной группы, через 11–13 дней — 3 (14,3%) пациентки контрольной группы (относительный риск 3,7, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,0–18,2), что потребовало приема таблетированной транексамовой кислоты. Через 3 мес. после операции ключевые клетки обнаружены у 1 (3,8%) пациентки основной группы и у 7 (33,3%) пациенток контрольной группы (относительный риск 8,7, 95% ДИ 1,2–16,5), мицелии гриба обнаружены только у 8 (38,1%) пациенток контрольной группы.

**Заключение:** при использовании 1% водного раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра при эксцизии шейки матки статистически значимо уменьшается вероятность кровотечения, а также улучшается состояние микрофлоры влагалища в послеоперационном периоде.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дисплазия шейки матки, эксцизия шейки матки, конизация шейки матки, бактериальный вагиноз, гемостатические средства, кровотечение.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Совершенствование методов хирургического лечения патологии шейки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):188–193. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-188-193.

## Optimizing surgical management of uterine cervix disorders

I.Yu. Il'ina, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to improve outcomes of the surgical management of cervix disorders by using a hemostatic agent with antimicrobial activity.

**Patients and Methods:** the study included 47 women, 25–45 years of age, with CIN II/III to whom cervical radiofrequency ablation was performed. The main group comprised 26 (55.3%) patients. During the ablation procedure, a 1% aqueous solution of incomplete polyacrylic acid silver salt with integrated nanoparticles was used as an additional treatment for this group of patients. The control group consisted of 21 (44.7%) patients for whom the standard ablation technique was used. The assessed criteria included the clinical course and laboratory test results before and three months after the surgical treatment, as well as the bleeding rates.

**Results:** in the main group of patients, the mean leucocyte number in the smear after the treatment was  $9.2 \pm 1.2$  per field of vision, in the control group —  $18.5 \pm 2.9$ ; pH of the vaginal discharge —  $4.2 \pm 0.2$  (from 3.8 to 4.5) and  $4.7 \pm 0.2$  (from 4.2 to 5.8), respectively. Intraoperative bleeding from the surgical wound which required additional manipulations was reported in 2 (7.7%) patients of the main group and 2 (9.5%) patients of the control group. Ten days after the surgery, one patient (3.8%) from the main group had complaints on heavy bloody vaginal discharge. Three (14.3%) patients from the control group had the same complaint 11–13 days after the surgery (3.7 relative risk, 95% confidence interval (CI) 1.0–18.2) which required the use of tranexamic acid as tablets for oral administration. Three months after the surgery the clue cells were found in one (3.8%) patient of the main group and in 7 (33.3%) patients of the control group (8.7 relative risk, 95% CI 1.2–16.5), and the fungal mycelia — only in 8 (38.1%) patients of the control group.

**Conclusion:** the use of a 1% aqueous solution of incomplete polyacrylic acid silver salt with integrated nanoparticles during the cervical ablation resulted in a statistically significant reduction of the bleeding risk and improved the vaginal microflora profile in postoperative period.

**KEYWORDS:** cervical dysplasia, cervical excision, cervical conization, bacterial vaginosis, hemostatic agent, bleeding.

**FOR CITATION:** Il'ina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Optimizing surgical management of uterine cervix disorders. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):188–193 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-188-193.

## ВВЕДЕНИЕ

Заболевания шейки матки — наиболее часто встречающаяся патология, с которой сталкиваются гинекологи в своей практике. Шейка матки является органом, доступным к визуализации при гинекологическом осмотре, и основным объектом для обследования и лечения. В практической гинекологии диагностика, адекватное лечение и диспансерное наблюдение за пациентками с патологией шейки матки составляют важную задачу [1, 2].

Рак шейки матки — одно из основных и опасных для жизни женщины заболеваний — имеет высокие показатели заболеваемости и смертности на протяжении последних лет. Выявляемость заболевания на поздних стадиях не снижается и составляет 32,6%. Все методы исследования шейки матки направлены на своевременную диагностику именно этого заболевания и облигатного предрака [2–4].

Раку шейки матки на протяжении нескольких лет и даже десятилетий предшествуют цервикальные интраэпителиальные неоплазии (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN), особенностью которых является нарушение созревания, дифференцировки многослойного плоского эпителия шейки матки. Причина развития CIN разной степени — персистирующая инфекция, вызванная вирусами папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска. CIN могут быть выявлены и излечены до развития инвазивного рака несложными органосохраняющими эксцизиями [2, 5–7].

Несмотря на кажущуюся простоту выявления заболеваний шейки матки, диагностика данной патологии представляет собой серьезную проблему для практикующих врачей. Гинекологи часто наблюдают несовпадение результатов кольпоскопии с цитологическими и гистологическими данными. Так, иногда обнаруживаются тяжелые поражения шейки матки по данным гистологического исследования при отсутствии аномальной кольпоскопической картины [1, 8, 9].

С учетом особенностей этиопатогенеза заболеваний шейки матки на протяжении последних лет в разных странах мира разработаны алгоритмы, включающие в качестве скринингового метода именно ВПЧ-тестирование. В России в соответствии с клиническими рекомендациями принято выстраивать врачебную тактику на основании цервикального скрининга. При выявлении CIN II/III, которые относятся к поражениям высокой степени тяжести, HSIL, применительна активная тактика. При обнаружении CIN I возможна выжидательная тактика, однако в некоторых случаях она корректируется с учетом особенностей течения заболевания [10, 11].

Пристальное внимание обращает на себя корреляция между патологическими изменениями шейки матки и наличием патогенных и условно-патогенных бактерий. Обнаружено, что бактериальный вагиноз (БВ), сопровождающийся уменьшением количества лактобацилл и преобладанием анаэробных бактерий, является одной из причин инвазии ВПЧ и формирования интраэпителиальной неоплазии у женщин репродуктивного возраста [10, 12, 13].

Известно, что у женщин с БВ относительный риск инфицирования онкогенными штаммами ВПЧ повышен в 1,5 раза. А отсутствие защитного действия лактобактерий повышает биологическую восприимчивость к инфекциям, передаваемым половым путем. БВ и воспалительные заболевания шейки матки исследователи четко ассоциируют и с тяжестью цервикальной неоплазии у ВПЧ-положительных женщин [10, 11].

Для лечения предраковых поражений шейки матки, HSIL, применяют классические эксцизионные методы: конизацию, эксцизию LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure), эксцизию LLETZ (Large loop excision of Transformation zone), иссечение зоны трансформации иглой NETZ (Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone). Все перечисленные вмешательства проводятся с использованием различных энергий. В последние годы высокочастотная радиоволновая эксцизия большой петлей или конусовидным электродом становится методом выбора при лечении заболеваний шейки матки. Известно, что радиоволновой метод онкобезопасен, он позволяет провести адекватное удаление зоны поражения с минимальным термическим повреждением окружающих тканей, что улучшает репарацию и сохраняет репродуктивную функцию женщин [9, 14, 15]. Важной особенностью радиоволнового метода является отсутствие термического воздействия на окружающие ткани [1, 2].

Осложнением, которое может сопровождать ранний послеоперационный период, является кровотечение. При лазерной конизации частота встречаемости данного осложнения составляет 1–2%, при электрохирургической и радиоволновой конизации — около 5%, после ножевой конизации может достигать 10% [1, 14, 16].

К более отдаленным осложнениям после эксцизионных методов лечения относятся частичный или полный стеноз цервикального канала либо окклюзия наружного зева, которые могут развиваться уже через 6 мес. после проведения манипуляции и позже. При этом наибольшая частота встречаемости наблюдается после ножевой конизации, составляя 3–5%, наименьшая — после петлевой эксцизии шейки матки — до 1,5% [13, 17–19].

После хирургического лечения первый co-test (цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование) целесообразно выполнять через 3 мес., затем каждые 6 мес. в течение 2 лет с целью исключения неполного излечения или рецидива заболевания, затем ежегодно в течение 20 лет [2, 20, 21].

Надо отметить, что к неудачам оперативного лечения относят случаи повторного появления CIN после определенного периода отсутствия и полноценного удаления очагов поражения (рецидив заболевания), а также случаи обнаружения остатка патологического участка (резидуальная ткань). К сожалению, не всегда удается четко дифференцировать эти состояния после проведенного лечения. По данным L.S. Velentzis et al., рецидивы CIN II/III в течение 2 лет после лечения составляют в среднем 7% случаев, данные варьируют от 2,5% до 18% у различных авторов [13, 22].

Риск развития персистенции/рецидива дисплазии шейки матки после конизации представляет собой серьезную проблему для здоровья женщины. В нескольких исследованиях были предприняты попытки выявить предикторы персистенции/рецидива дисплазии шейки матки. Всего были проанализированы данные 1503 пациенток. После наблюдения, длившегося около 4 лет, у 5,6% женщин потребовалась вторичная конизация в связи с рецидивированием заболевания. Результаты исследования подтвердили, что персистенция ВПЧ тесно коррелировала с цервикальной интраэпителиальной неоплазией. Именно ВПЧ 16, 18, 33, 35 и 45-го типов наиболее часто были ассоциированы с персистенцией/рецидивом дисплазии шей-

ки матки [23]. Другие факторы риска рецидивирования CIN II/III — большое число половых партнеров, курение, нарушение влагалищного микробиоценоза, ВПЧ-позитивный край резекции после эксцизии [24–26].

Кроме того, травмирование тканей и повышенная кровоточивость нередко сопровождаются развитием инфекционно-воспалительных осложнений, частота которых, по данным некоторых авторов, может достигать 11,4% [27]. Основным методом профилактики инфекции является предоперационное системное применение антибактериальных препаратов. Учитывая тот факт, что микрофлора способна приобретать устойчивость к современным противомикробным препаратам, исследователи ведут поиск новых, в том числе неспецифических, средств для воздействия на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в зоне операционного поля [28].

Одним из часто используемых в практике гемостатических препаратов с антимикробным эффектом является 1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра [28, 29]. Кровоостанавливающий эффект препарата обусловлен местной инициацией системы свертывания крови при контакте с плазмой крови. Наночастицы серебра в пленке обладают антисептическими свойствами, улучшающими восстановление ткани, оказывают выраженное бактерицидное воздействие на биопленочные и планктонные культуры микроорганизмов [28, 30].

**Цель исследования:** улучшение результатов хирургического лечения патологии шейки матки путем применения гемостатического препарата с антимикробным действием.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 47 женщин репродуктивного возраста с CIN II/III, которым выполняли радиоволновую эксцизию. Основную группу составили 26 (55,3%) пациенток, которым интраоперационно в момент выполнения эксцизии проводили дополнительную обработку гемостатическим препаратом с антимикробным действием. Контрольную группу составила 21 (44,7%) женщина с традиционным проведением эксцизии.

Набор пациенток в исследование осуществлялся согласно разработанным критериям включения: возраст от 25 до 45 лет, отсутствие сопутствующей патологии (заболевания со стороны свертывающей системы крови, сахарный диабет с сосудистыми осложнениями, онкологические заболевания органов малого таза), отсутствие воспалительного процесса в нижних отделах полового тракта, готовность принять участие в исследовании (подписание информированного согласия). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

**Методика проведения.** В асептических условиях после обработки наружных половых органов, введения во влагалище ложкообразного зеркала и обработки шейки матки антисептическим раствором проводили эксцизию шейки матки с использованием радиоволновой энергии высокой частоты (3,8–4,0 МГц) при помощи петлевого электрода. При проведении гемостаза шариковым электродом пациенткам основной группы периодически проводили орошение раневой поверхности гемостатическим средством с антимикробным действием Гемоблок. Общий объ-

ем использованного препарата составлял 15 мл. В случае продолжающегося кровотечения во влагалище вводили тампон, смоченный гемостатическим средством Гемоблок (10 мл), который оставляли на 12 ч.

При проведении сравнительного анализа результатов, полученных в обеих группах, использовали данные анамнеза, осмотра, результаты лабораторных исследований до проведения манипуляции и через 3 мес. после нее. Для лабораторной диагностики использовали рН-метрию, выполняемую во время гинекологического осмотра, микроскопию мазков цервика-вагинального отделяемого, ПЦР-анализ для диагностики инфекций репродуктивного тракта.

Обработку данных осуществляли с применением современных пакетов прикладных программ (StatTech v. 1.2.0, Statistica 13) математико-статистического анализа. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы. Категориальные данные представляли в виде абсолютных значений и процентных долей. Относительный риск и 95% доверительный интервал (ДИ) рассчитывали с помощью таблиц сопряженности. Отличия между группами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток в группах был сопоставимым:  $30,5 \pm 3,7$  года (от 25 до 38 лет) в основной группе и  $31,1 \pm 5,1$  года (от 24 до 44 лет) в контрольной группе.

При сборе анамнеза оказалось, что группы были сопоставимы по особенностям менструальной и детородной функций, по частоте встречаемости гинекологических заболеваний. Обращает на себя внимание высокая частота воспалительных заболеваний органов малого таза в анамнезе: у 11 (42,3%) женщин основной группы и 11 (52,4%) — контрольной группы.

Значимых различий также не было установлено при анализе частоты встречаемости экстрагенитальной патологии, но обращала на себя внимание ее высокая частота. Так, хронический пиелонефрит в анамнезе был у 7 (27%) пациенток основной группы и у 6 (28,6%) пациенток контрольной группы, хронический цистит — у 10 (38,4%) и у 9 (42,9%) соответственно. Воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) наблюдались с такой же частотой — у 10 (38,4%) и 9 (42,9%) пациенток соответственно.

Надо отметить, что довольно высокая частота встречаемости воспалительных заболеваний со стороны половых органов, мочевыводящих путей, ЖКТ может объяснить наличие у большинства пациенток рецидивирующего БВ. Так, медиана количества рецидивов БВ равнялась 5 (от 2 до 11 обострений в год).

При обследовании пациенток в начале исследования были получены следующие результаты. Среднее количество лейкоцитов в мазке у пациенток основной группы было равно  $10,1 \pm 3,5$  в поле зрения, у пациенток контрольной группы —  $10,4 \pm 2,7$ ; рН вагинального отделяемого равнялся  $4,2 \pm 0,2$  и  $4,1 \pm 0,2$  соответственно. Ключевые клетки до начала проведения лечения обнаружены не были, так как при их обнаружении пациенткам проводилась санация влагалища с обязательным контролем мазков на флору непосредственно перед проведением манипуляции.

Проведение манипуляции у 2 (7,7%) пациенток основной группы и у 2 (9,5%) пациенток контрольной группы сопровождалось кровотечением из операционной раны,



что потребовало дополнительных назначений. Пациенткам основной группы была проведена тугая тампонада широким длинным марлевым бинтом, смоченным гемостатическим препаратом Гемоблок, тампон был установлен на 12 ч. После его удаления кровотечение не возобновилось. Пациенткам контрольной группы были наложены дополнительные гемостатические швы на шейку матки, а также дополнительно проведено внутривенное введение транексамовой кислоты в течение 2 сут в рекомендуемой дозировке.

На обильные кровяные выделения из влагалища через 10 дней пожаловалась 1 (3,8%) пациентка основной группы и через 11–13 дней — 3 (14,3%) пациентки контрольной группы, что во всех случаях потребовало дополнительного приема таблетированной транексамовой кислоты. При определении относительного риска возникновения кровотечения в послеоперационном периоде оказалось, что он равен 3,7 (95% ДИ 1,0–18,2). То есть вероятность кровотечения у пациенток контрольной группы в 3,7 раза выше по сравнению с пациентками, которым интраоперационно проводили обработку раневой поверхности препаратом Гемоблок.

Через 3 мес. после эксцизии проводили повторно микроскопическое исследование вагинального отделяемого и рН-метрию. Среднее количество лейкоцитов в мазке у пациенток основной группы после лечения было равно  $9,2 \pm 1,2$  в поле зрения, у пациенток контрольной группы —  $18,5 \pm 2,9$  ( $p < 0,05$ ); рН вагинального отделяемого равнялся  $4,2 \pm 0,2$  (от 3,8 до 4,5) и  $4,7 \pm 0,2$  (от 4,2 до 5,8) соответственно.

Ключевые клетки после проведенного лечения были обнаружены у 1 (3,8%) пациентки основной группы, и у 7 (33,3%) — контрольной группы. При исследовании состава микробной флоры цервиковагинального отделяемого у пациенток с БВ *G. vaginalis* обнаружена более чем в 80% случаев, *A. vaginae* — в 60% случаев. Таким образом, относительный риск возникновения БВ у пациенток контрольной группы через 3 мес. после проведения эксцизии равен 8,7 (95% ДИ 95%, 1,2–16,5), что может значительно повышать риски персистенции ВПЧ-инфекции [10, 11, 13] и, соответственно, увеличить риски рецидивирования CIN.

Также надо отметить, что у 8 (38,1%) пациенток контрольной группы после лечения был обнаружен мицелий в отличие от пациенток основной группы, у которых ни в одном случае не было обнаружено признаков кандидоза.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что одним из возможных осложнений послеоперационного периода после эксцизии шейки матки является кровотечение [14, 16]. По данным литературы, частота кровотечений после радиоволновой конизации составляет около 5% [1, 14, 16], в проведенном нами исследовании эта частота составила 8,5%. Кроме того, кровотечение также возможно в отдаленные сроки после манипуляции, что нашло подтверждение в нашей работе. Однако вероятность возникновения кровотечения у пациенток, которым интраоперационно проводили обработку гемостатическим препаратом Гемоблок, оказалась в 3,7 раза меньше, чем у пациенток, которым проводили традиционное лечение.

Также на сегодняшний день известно об имеющейся связи между наличием БВ и ВПЧ-инфекции, а также об обеспечении условий персистенции вируса и развитии CIN на фоне

дисбиотических состояний, что требует раннего выявления и лечения данной патологии с целью профилактики онкозаболеваний. То есть одним из факторов риска рецидивирования CIN II/III является нарушение влагалищного микробиоценоза [10, 12, 24, 26]. Кроме того, травмирование тканей при проведении эксцизии и повышенная кровоточивость, которая может сопровождать данный метод лечения, нередко осложняются развитием инфекций, что, в свою очередь, может увеличить риски рецидивирования заболевания шейки матки. Как показали результаты нашей работы, использование предложенной методики способствовало более благоприятному течению послеоперационного периода. Так, у пациенток основной группы через 3 мес. после проведения манипуляции рН влагалищного содержимого и количество лейкоцитов практически не изменялись и всего у 1 пациентки был выявлен БВ. В то же время у пациенток контрольной группы констатировали повышение уровня лейкоцитов, рН влагалищного содержимого и в 8 раз чаще фиксировали развитие БВ и кандидоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, очевидно, что при проведении эксцизии по поводу патологии шейки матки использование 1% водного раствора неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра достоверно уменьшает вероятность кровотечения и улучшает состояние микрофлоры влагалища в послеоперационном периоде, а это, в свою очередь, снижает вероятность рецидивирования CIN. Предварительные данные показывают, что использованная методика позволяет повысить эффективность проводимого лечения, уменьшить количество осложнений, предупредить прогрессирование CIN, а значит, сохранить репродуктивную функцию женщины. ▲

## Литература

1. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Шияев А.Ю., Окушко А.Н. Способ проведения биопсии шейки матки у больных с патологией шейки матки. Патент на изобретение RU 2601672C1. Опубликовано 10.11.2015. Бюл. № 31.
2. Клинические рекомендации. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. 2020.
3. Аминова И.П., Посисеева Л.В. Рецидивирующая дисплазия шейки матки: факторы риска, коррекция лечебной тактики, реабилитация. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(6):67–72. DOI: 10.17116/rosakush201717667-72.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.; 2014.
5. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. Серова В.Н., Сухих Г.Т., Прилепской В.Н., Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
6. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Роговской С.И., Липовой Е.В. М.: StatusPraesens; 2014:52–71.
7. Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Ежова Л.С. и др. Плоскоклеточные интраэпителиальные поражения шейки матки: возможности ранней диагностики и тактики ведения пациенток. Доктор.Ру. 2019;11(166):61–67. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67.
8. Cohen O., Schejter E., Agizim R. et al. Postcoital bleeding is a predictor for cervical dysplasia. PLoS One. 2019;14(5):e0217396. DOI: 10.1371/journal.pone.0217396.
9. Леваков С.А., Кедрова А.Г., Кожурина Е.В., Ванке Н.С. Выбор метода лечения дисплазии шейки матки у женщин репродуктивного периода. Эффективная фармакотерапия. 2010;3:50–52.
10. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А. и др. Комплексный подход к лечению пациенток с предраковыми заболеваниями шейки

матки в репродуктивном возрасте. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015;14(3):46–48.

11. Edwards K., Fatehi M., Fogel J. Post-Menopausal Status and Risk for Cervical Dysplasia. *Gulf J Oncolog.* 2022;1(38):31–37. PMID: 35156642.

12. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Лечение инфекционных заболеваний влагалища. *РМЖ.* 2017;15:1108–1110.

13. De Castro-Sobrinho J.M., Rabelo-Santos S.H., Figueiredo-Alves R.R. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(2):80–86. DOI: 10.1002/dc.23388.

14. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К., Башанкаева Ю.Н., Набиева В.Н. Экцизионные методы лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение.* 2020;4(30):37–47. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14005.

15. Basu P., Taghavi K., Hu S.Y. et al. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(2):29–136. DOI: 10.1016/j.cupr.2018.01.010.

16. Toyoda S., Okada H., Tsujino H. A. et al. Postoperative cytological findings from the use of the Integran microfibrillar collagen hemostatic matrix in conization. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(7):624–626. DOI: 10.1002/dc.23907.

17. Tanaka Y., Ueda Y., Kakuda M. et al. Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(5):921–926. DOI: 10.1007/s10147-017-1124-z.

18. Xie M., Zhang X., Yu M. et al. Evaluation of the cervix after cervical conization by transvaginal elastography. *J Ultrasound Med.* 2018;37(5):1109–1114. DOI: 10.1002/jum.14457.

19. Hasegawa K., Torii Y., Kato R. et al. The problems of cervical conization for postmenopausal patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(3):327–331. PMID: 27352558.

20. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017.

21. Siegler E., Goldberg Y., Siegler Y. et al. The association between clearance of human papillomavirus after conization for cervical cancer and absence of cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(4):276–280. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000622.

22. Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric.* 2019;22(6):596–602. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600500.

23. Bogani G., Tagliabue E., Ferla S. et al. Nomogram-based prediction of cervical dysplasia persistence/recurrence. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(5):435–440. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000475.

24. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Матюхина Е.Г. CIN: регрессия за 3,5 нед.? Возможности регрессии CIN на фоне неспецифической противомикробной терапии местным комбинированным средством. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2016;2(31):73–79.

25. Sims T.T., Biegert G.W., Ramogola-Masire D. et al. Tumor microbial diversity and compositional differences among women in Botswana with high-grade cervical dysplasia and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(8):1151–1156. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001547.

26. Oh H.Y. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):674.e1–674.e9. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.026.

27. Иевлева Н.Ф., Чижова Г.В., Пермина Н.Е. Сравнительная эффективность различных методов лечения заболеваний шейки матки. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2013;3:46–49.

28. Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Хащенко Е.П. Локальный гемостаз с применением полиметаллоакрилатов. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2022;18(1):41–46.

29. Forbes G.L., Merkulova A., Pinheiro A. et al. Poly (acrylic acid) (PAA) is a contact system activator with properties to stop hemorrhage. *Thromb Res.* 2020;193:142–145. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.011.

30. Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П. и др. Влияние хирургического гемостатического препарата Гемоблок на бактериальную колонизацию in vitro. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2020;22(1):67–70. DOI: 10.36488/ctac.2020.1.67-70.

## References

1. Prilepskaya V.N., Bajramova G.R., Shilyaev A.Yu., Okushko A.N. Method of cervical biopsy in patients with cervical pathology. Patent RU 2601672C1. Date of publication: 10.11.2016. Bull. No 31 (in Russ.).

2. Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix. Clinical recommendations. 2020 (in Russ.).

3. Aminodova I.P., Posiseeva L.V. Recurrent cervical dysplasia: Risk factors, treatment policy correction, rehabilitation. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(6):67–72 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201717667-72.

4. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012. М.; 2014 (in Russ.).

5. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E., eds. М.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).

6. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: A guide for practicing physicians. Rogovskaya S.I., Lipova E.V., eds. М.: StatusPraesens; 2014:52–71 (in Russ.).

7. Bairamova G.R., Baranov I.I., Ezhova L.S. et al. Squamous intraepithelial cervix lesions: possible early diagnostics and management. *Doctor.ru.* 2019;11(166):61–67 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-61-67.

8. Cohen O., Schejter E., Agizim R. et al. Postcoital bleeding is a predictor for cervical dysplasia. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217396. DOI: 10.1371/journal.pone.0217396.

9. Levakov S.A., Kedrova A.G., Kozhurina E.V., Vanke N.S. The choice of the method of treatment of cervical dysplasia in women of the reproductive period. *Effective pharmacotherapy.* 2010;3:50–52 (in Russ.).

10. Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A. et al. A complex approach to treatment of female patients of reproductive age with precancerous diseases of the cervix. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2015;14(3):46–48 (in Russ.).

11. Edwards K., Fatehi M., Fogel J. Post-Menopausal Status and Risk for Cervical Dysplasia. *Gulf J Oncolog.* 2022;1(38):31–37. PMID: 35156642.

12. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu. Treatment of vaginal infectious diseases. *RMJ.* 2017;15:1108–1110 (in Russ.).

13. De Castro-Sobrinho J.M., Rabelo-Santos S.H., Figueiredo-Alves R.R. Bacterial vaginosis and inflammatory response showed association with severity of cervical neoplasia in HPV-positive women. *Diagn Cytopathol.* 2016;44(2):80–86. DOI: 10.1002/dc.23388.

14. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhia L.K., Bashankaeva Yu.N., Nabieva V.N. Excisional treatments for cervical intraepithelial neoplasias. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2020;8(4):37–47 (in Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14005.

15. Basu P., Taghavi K., Hu S.Y. et al. Management of cervical premalignant lesions. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(2):29–136. DOI: 10.1016/j.cupr.2018.01.010.

16. Toyoda S., Okada H., Tsujino H. A. et al. Postoperative cytological findings from the use of the Integran microfibrillar collagen hemostatic matrix in conization. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(7):624–626. DOI: 10.1002/dc.23907.

17. Tanaka Y., Ueda Y., Kakuda M. et al. Predictors for recurrent/persistent high-grade intraepithelial lesions and cervical stenosis after therapeutic conization: a retrospective analysis of 522 cases. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(5):921–926. DOI: 10.1007/s10147-017-1124-z.

18. Xie M., Zhang X., Yu M. et al. Evaluation of the cervix after cervical conization by transvaginal elastography. *J Ultrasound Med.* 2018;37(5):1109–1114. DOI: 10.1002/jum.14457.

19. Hasegawa K., Torii Y., Kato R. et al. The problems of cervical conization for postmenopausal patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2016;37(3):327–331. PMID: 27352558.

20. Korolenkova L.I. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. М.; 2017 (in Russ.).

21. Siegler E., Goldberg Y., Siegler Y. et al. The association between clearance of human papillomavirus after conization for cervical cancer and absence of cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(4):276–280. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000622.

22. Velentzis L.S., Brotherton J.M.L., Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer: determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric.* 2019;22(6):596–602. DOI: 10.1080/13697137.2019.1600500.

23. Bogani G., Tagliabue E., Ferla S. et al. Nomogram-based prediction of cervical dysplasia persistence/recurrence. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(5):435–440. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000475.
24. Levakov S.A., Borovkova E.I., Matyuhina E.G. CIN: regression in 3.5 weeks? The possibilities of CIN regression against the background of non-specific antimicrobial therapy with a local combination agent. *Status praesens. Gynecology, obstetrics, infertile marriage.* 2016;2(31):73–79 (in Russ.).
25. Sims T.T., Biegert G.W., Ramogola-Masire D. et al. Tumor microbial diversity and compositional differences among women in Botswana with high-grade cervical dysplasia and cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(8):1151–1156. DOI: 10.1136/ijgc-2020-001547.
26. Oh H.Y. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):674.e1–674.e9. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.02.026.
27. Ievleva N.F., Chigova G.V., Permina N.E. Comparative efficacy of uterus cervix diseases treatment. *Far Eastern Medical Journal.* 2013;3:46–49 (in Russ.).
28. Kyurdzidi S.O., Uvarova E.V., Hashchenko E.P. Local hemostasis with the use of polymetalloacrylates. *Reproductive health of children and adolescents.* 2022;18(1):41–46 (in Russ.).
29. Forbes G.L., Merkulova A., Pinheiro A. et al. Poly (acrylic acid) (PAA) is a contact system activator with properties to stop hemorrhage. *Thromb Res.* 2020;193:142–145. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.06.011.
30. Kuznecova M.V., Parshakov A.A., Kuznetsova M.P. et al. The effect of the surgical hemostatic drug Hemoblock on bacterial colonization in vitro. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2020; 22(1):67–70 (in Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2020.1.67-70.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Ильина Ирина Юрьевна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4510-4244.

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

**Контактная информация:** Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: [ilijina@mail.ru](mailto:ilijina@mail.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 02.06.2022.**

**Поступила после рецензирования 28.06.2022.**

**Принята в печать 21.07.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**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 0000-0003-4510-4244.

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

**Contact information:** Irina Yu. Il'ina, e-mail: [ilijina@mail.ru](mailto: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 02.06.2022.**

**Revised 28.06.2022.**

**Accepted 21.07.2022.**

# Гемоблок

**УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МЕСТНЫЙ ГЕМОСТАТИК  
РЕГЕНЕРИРУЮЩЕГО ТИПА**



#### СОСТАВ:

1% водный раствор неполной серебряной соли полиакриловой кислоты с интегрированными наночастицами серебра

#### ФОРМА ВЫПУСКА:

Флаконы 1% раствора. Стерильно. По 15/20/30/50/100 мл  
Флаконы 1% раствора. Нестерильно. 15 мл Дент

Зарегистрирован в РФ с 2013 года  
в качестве медицинского изделия  
(РУ №ФСР 201213587 от 20.11.2019)

**MENORA Labs**

## ПРЕИМУЩЕСТВА

Реклама

- Полимерный комплекс с белками ➤ Гемостаз в течении 2 минут
- pH-нейтральный ➤ Безопасен для окружающих тканей
- Жидкая форма ➤ Универсальность применения
- Не содержит биокомпонентов ➤ Безопасен для пациента
- Текучесть и прозрачность воды ➤ Обзор операционного поля
- Неспецифический механизм гемостаза ➤ Эффективность на фоне приема прямых/непрямых антикоагулянтов
- Полимерный комплекс с белками ➤ Профилактика развития сером
- В составе наночастицы серебра ➤ Местный антибактериальный эффект

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-194-200

# Особенности дисфункции тазовых органов до и после хирургической коррекции у пациенток с генитальным пролапсом

А.В. Смирнова<sup>1,2</sup>, А.И. Малышкина<sup>1,2</sup>, И.А. Колганова<sup>2</sup>, Н.В. Шехлова<sup>2</sup>, З.С. Абдуллаева<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «ИВ НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** опущение половых органов (пролапс гениталий, ПГ) различной степени выраженности является актуальной медицинской и социальной проблемой. Главными клиническими проявлениями ПГ выступают нарушения функции тазовых органов, что оказывает существенное влияние на социальную адаптацию пациенток.

**Цель исследования:** дать оценку клиническим особенностям проявления дисфункции тазовых органов у пациенток с ПГ, поступающих на оперативное лечение, и оценить динамику симптомов после хирургической коррекции.

**Материал и методы:** проведено когортное проспективное нерандомизированное исследование. Группу исследования составили 40 пациенток с различными формами ПГ II–IV степени по классификации POP-Q. Все пациентки до оперативного лечения и спустя 6 мес. после него были проанкетированы с помощью модернизированного опросника PFDI-20.

**Результаты исследования:** расстройства мочеиспускания длительностью менее 1 года отмечались у 19 (47%) женщин, от 1 года до 5 лет — у 13 (32,5%), от 5 до 10 лет — у 1 (2,5%), а у 4 (10%) женщин данные симптомы присутствовали более 10 лет. Установлено, что 12 (30%) опрошенных женщин страдали запорами, чувство неполного опорожнения кишечника при дефекации отмечали 11 (27,5%) женщин. Двенадцать (30%) пациенток жаловались на непроизвольное отхождение газов и стула. Через 6 мес. после операции 7 (17,5%) пациенток, несмотря на успешное хирургическое лечение, отмечали болезненные ощущения и дискомфорт внизу живота. У такого же количества женщин сохранялись нарушения мочеиспускания (подтекание и недержание мочи, рези при мочеиспускании). Непроизвольное отхождение газов сохранилось у 3 (7,5%) опрошенных.

**Заключение:** ПГ снижает как качество жизни, так и социальную адаптацию женщины. Ведущим симптомом тазовой дисфункции является нарушение мочеиспускания. Так как у 70% женщин от момента появления первых симптомов до оперативного лечения проходит более 10 лет, данный период может стать тем терапевтическим окном, в котором можно проводить консервативные мероприятия по коррекции пролапса на амбулаторном этапе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** опущение половых органов, пролапс гениталий, нарушение функции тазовых органов, дизурия, оперативное лечение, вагинальные роды.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Смирнова А.В., Малышкина А.И., Колганова И.А. и др. Особенности дисфункции тазовых органов до и после хирургической коррекции у пациенток с генитальным пролапсом. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):194–200. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-194-200.

## Characteristics of the pelvic organ dysfunctions in patients before and after genital prolapse surgery

A.V. Smirnova<sup>1,2</sup>, A.I. Malysheva<sup>1,2</sup>, I.A. Kolganova<sup>2</sup>, N.V. Shekhlova<sup>2</sup>, Z.S. Abdullaeva<sup>2</sup><sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation<sup>2</sup>V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** descent of pelvic organs (genital prolapse, GP) of different severity is a significant medical and social problem. The key clinical manifestations in patients with GP comprise the impairment of pelvic organ functions which seriously affects the social adaptation of such patients.

**Aim:** to assess specific clinical characteristics of the functional disorders of pelvic organs in patients with GP admitted for surgical treatment and to review changes in symptoms over time after surgery.

**Patients and Methods:** a non-randomized prospective cohort study was carried out. The study group included 40 patients with different forms of GP, Grades II–IV under POP-Q classification system. All patients were interviewed before and 6 months after the surgical treatment using a new short version of PFDI-20 Questionnaire.

**Results:** urinations disorders with a duration shorter than one year were reported in 19 (47%) women, from 1 year to 5 years — in 13 (32,5%), from 5 to 10 years — in 1 (2,5%), and in 4 (10%) women the symptoms lasted for more than 10 years. It was found that 12 (30%) of the interviewed women suffered from constipation, and 11 (27,5%) of patients had the feeling of incomplete defecation. Twelve (30%) patients complained of fecal and flatus incontinence. Six months after the operation, 7 (17,5%) patients mentioned some pain and discomfort in the lower abdomen. Urination disorders (urine dribble and incontinence, urethrodynea). Flatus incontinence remained in 3 (7,5) of the studied patients.

**Conclusion:** GP reduces women's quality of life and social adaptation. Urination disorder is a principal symptom of the pelvic dysfunction. Since in 70% of women the time period from onset of first symptoms to surgical treatment exceeds 10 years, this timeframe can be used as a therapeutic window for conducting conservative therapy to correct prolapse at the outpatient stage.

**KEYWORDS:** descent of genitalia, genital prolapse, dysfunction of pelvic organs, dysuria, surgical treatment, vaginal delivery.

**FOR CITATION:** Smirnova A.V., Malyshkina A.I., Kolganova I.A. et al. Characteristics of the pelvic organ dysfunctions in patients before and after genital prolapse surgery. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(3):194–200 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-194-200.

## ВВЕДЕНИЕ

Опущение половых органов (пролапс гениталий, ПГ) различной степени выраженности является актуальной медицинской и социальной проблемой, существенно снижая качество жизни данной категории больных [1–9]. Клинически ПГ проявляется как нарушением правильного анатомического взаимоотношения органов малого таза, так и смещением их за границы гимена [1–9]. Главными клиническими проявлениями ПГ выступают нарушения функции тазовых органов, что оказывает существенное влияние на социальную адаптацию пациенток [1, 5].

В связи с увеличивающейся в развитых странах продолжительностью жизни частота встречаемости ПГ неуклонно растет. Ожидается, что число женщин с выпадением тазовых органов увеличится до 46% и к 2050 г. составит 4,9 млн [10]. Распространенность выпадения тазовых органов увеличивается с возрастом, достигая пиковых значений в возрастной группе 60–69 лет. Небольшая степень опущения, обнаруживаемая при клиническом обследовании, присутствует, по данным различных исследователей, у 41–50% женщин, но только у 3% пациенток оно сопровождается какими-либо симптомами [1, 2]. Частота встречаемости ПГ высокой степени в популяции женщин России составляет 2–4%, а в структуре всех патологий в отделениях оперативной гинекологии учреждений высокой специализации достигает 28–39,8% [1, 3]. Хирургическая коррекция ПГ является наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения [4–15]. Согласно имеющимся данным наибольшее количество операций приходится на возрастную группу от 60 до 69 лет [2]. В ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, оказывающем высокоспециализированную гинекологическую помощь, за 2021 г. женщины с опущением половых органов составили 11,2% всех пациенток 1-го гинекологического отделения, а среди проведенных гинекологических операций 32,9% выполнены с целью хирургической коррекции ПГ, причем более трети (35,2%) из них — с использованием сетчатых имплантатов.

Несмотря на высокую встречаемость данной патологии среди женщин старшей возрастной группы, у которых она сопровождается дисфункцией тазовых органов, большинство пациенток активно не предъявляют жалоб и остаются без специализированной медицинской помощи. Хотя, согласно данным литературы, первые симптомы ПГ начинают проявляться у 65% пациенток уже в репродуктивном возрасте между 30 и 45 годами, а у 19% — до 30 лет [3]. Таким образом, зачастую прогрессирование ПГ происходит под безучастным наблюдением врачей первичного звена, существенно снижая качество жизни пациентки, достигая выраженных стадий, требующих уже только оперативного лечения.

**Цель исследования:** дать оценку клиническим особенностям проявления дисфункции тазовых органов у пациенток с ПГ, поступающих на хирургическое лечение, и оценить динамику симптомов после оперативной коррекции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено когортное проспективное нерандомизированное исследование. Группу исследования составили 40 пациенток с различными формами ПГ II–IV степени по классификации POP-Q (с пролапсом матки и стенок влагалища, цистоцеле, ректоцеле и с выпадением свода влагалища после экстирпации матки), поступивших на оперативное лечение ПГ в гинекологическую клинику ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

**Критерии не включения в исследование:** дифференцированная дисплазия соединительной ткани (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса и т. д.); приобретенные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия и т. д.); изолированное стрессовое недержание мочи; тяжелая экстрагенитальная патология, служащая противопоказанием к оперативному лечению из-за высокого риска анестезиологических и тромбэмболических осложнений. Таким женщинам рекомендовано использование гинекологических пессариев.

Пациенткам проведено полное предоперационное клинико-лабораторное обследование, при наличии дизурических проявлений пациентки проконсультированы у уролога. В послеоперационном периоде всем пациенткам проводилась антибиотикопрофилактика и профилактика тромбэмболических осложнений согласно степени риска, физиотерапия терапевтическим лазером. Все пациентки до оперативного лечения и спустя 6 мес. после него были проанкетированы с помощью модернизированного опросника PFDI-20. PFDI (Pelvic Floor Distress Inventory) — наиболее широко используемый опросник, валидизированный в России и отражающий нарушение функции тазовых органов [12].

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток составил  $54,3 \pm 4,2$  года (от 42 до 74 лет). Подавляющее большинство (90%,  $n=36$ ) находилось в постменопаузе. Частое поднятие тяжестей и тяжелый физический труд в быту или при профессиональной деятельности отмечают более двух третей (77%,  $n=30$ ) опрошенных.

Обращает на себя внимание тот факт, что от времени появления первых симптомов ПГ до обращения за медицинской помощью проходит достаточно длительное время: от 1 года до 5 лет — 9 (22,5%) женщин, от 5 до 10 лет — 3 (7,5%) женщины, более 10 лет — 28 (70%) женщин. Среди пациенток, включенных в исследование, не было женщин, которым проводилось консервативное лечение пролапса (пессарии, топические эстрогены, физиолечение, гимнастика), что могло бы улучшить и замедлить манифестацию симптомов тазовой дисфункции.

При анализе сопутствующей экстрагенитальной патологии у большинства (67,5%, n=27) пациенток установлено варикозное расширение вен нижних конечностей, что может говорить о системной дисплазии соединительной ткани. Заболевания сердечно-сосудистой системы (в основном гипертоническая болезнь) также встречались в 27 (67,5%) наблюдениях, что объясняется возрастом большинства пациенток. Более чем в половине (65%, n=26) случаев выявлялись хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта. Патология щитовидной железы встречалась у 6 (15%) пациенток, сахарный диабет — у 4 (10%) женщин. Семейный анамнез по наличию у ближайших родственников ПГ отягощен у 17 (43%) пациенток.

В структуре гинекологической патологии в анамнезе наиболее часто встречались патология шейки матки, воспалительные заболевания органов малого таза, миома матки и кисты яичников — 13 (32,5%) пациенток.

Согласно результатам анкетирования с использованием опросника PFDI-20 основные симптомы нарушения функции тазовых органов испытывали 33 (82,5%) женщины. Ведущими жалобами выступали дизурические нарушения, именно они и вынудили большинство женщин обратиться за оперативным лечением. Расстройства мочеиспускания длительностью менее 1 года отмечались у половины (47%, n=19) опрошенных, от 1 года до 5 лет — у каждой третьей (32,5% n=13), от 5 до 10 лет — у 2,5% (n=1), а у каждой десятой женщины данные симптомы присутствовали более 10 лет. При детализации жалоб установлено, что 36 (90%) пациенток отмечали ощущение не полностью опорожненного мочевого пузыря, а 21 (53%) женщина отмечала учащенное мочеиспускание. Каждая третья пациентка испытывала чувство рези при мочеиспускании. Более двух третей (72,5%, n=29) пациенток с ПГ из-за частого непроизвольного подтекания мочи использовали специальные гигиенические средства. Установлено, что 12 (30%) опрошенных женщин страдали запорами, а чувство неполного опорожнения кишечника при дефекации отмечали 11 (27,5%) женщин. Практически каждая третья (30%, n=12) женщина жаловалась на непроизвольное отхождение газов и стула. Две трети (70%, n=28) женщин самостоятельно вправляли выпавшие половые органы перед физиологическими отправлениями.

При изучении гинекологического анамнеза нами отмечено, что средний возраст менархе составил  $13,2 \pm 1,5$  года, что соответствует средним популяционным показателям. Нарушения менструального цикла различного характера отмечались у 26 (65%) женщин. Примечательно, что 18 (45%) женщин имели в анамнезе трое и более родов, 10 (25%) — только одни роды, у остальных 12 (30%) женщин в анамнезе двое родов. Среднее количество родов на одну женщину —  $2,25 \pm 0,88$ . Среди опрошенных у 36 (90%) уже наступила менопауза в возрасте 48–52 лет, что также является физиологичным.

Все пациентки, принявшие участие в исследовании, перенесли хирургическое лечение. Объем оперативного лечения в первую очередь зависел от характера опущения, желая женщины вести половую жизнь, возраста и сопутствующей генитальной и соматической патологии [13–17]. Большинству — 27 (67,5%) пациенткам в связи с неполным выпадением половых органов и элонгацией шейки матки проведена «манчестерская операция». У 8 (20%) пациенток с выраженным цистоцеле и отсутствием противопоказаний

выполнен передний Prolift. Передняя и задняя пластика влагалища проведена у 3 (7,5%) женщин с опущением только стенок влагалища. В связи с сочетанием ПГ с миомой матки 1 (2,5%) пациентке выполнена лапаротомия, гистерэктомия с укреплением крестцово-маточных связок апоневротическим лоскутом. Пациентке с полным выпадением матки проведена влагалищная экстирпация матки. У всех пациенток операция прошла без осложнений, послеоперационный период протекал без особенностей.

Спустя 6 мес. после операции все пациентки были опрошены с помощью модернизированного опросника PFDI-20. В целом подавляющее большинство (90%, n=36) женщин отметили значительное субъективное улучшение качества жизни и социальную адаптацию. Однако у некоторых пациенток симптомы дисфункции тазовых органов сохранились: 7 (17,5%) пациенток, несмотря на успешное хирургическое лечение, испытывают болезненные ощущения и дискомфорт внизу живота. У такого же количества женщин сохраняются нарушения мочеиспускания (подтекание мочи, стрессовое недержание, рези при мочеиспускании). Неудержание газов сохранилось у 3 (7,5%) опрошенных. Одна из женщин вновь отмечает у себя ощущение инородного тела во влагалище (что может говорить о рецидиве ПГ). Интересным оказалась факт, что согласно результатам опроса только 60% из всех прооперированных пациенток следуют рекомендациям врача по ограничению поднятия тяжестей и модификации образа жизни. Так, проводят вторичную профилактику рецидивов с помощью упражнений, направленных на укрепление мышц тазового дна, только 8 (20%) женщин. Несоблюдение лечебно-охранительного режима, особенно в раннем послеоперационном периоде, также снижает ожидаемые результаты от проведенного лечения.

Интересным представляется клиническое наблюдение молодой пациентки с рецидивирующим ПГ.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Х., 36 лет, проживает в городе, имеет среднее образование, по профессии швея. Из вредных привычек отмечает курение. Рост пациентки 174 см, масса тела 75 кг. Из сопутствующей соматической патологии отмечается хроническая постгеморрагическая анемия легкой степени. При осмотре и обследовании у пациентки не выявлено маркеров соединительнотканной дисплазии. Наследственный анамнез отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям. Больной себя считает с 2013 г., когда спустя полгода после вторых родов впервые стала отмечать ощущение инородного тела в промежности. Впоследствии присоединились дизурические расстройства (чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, учащенное мочеиспускание). Также отмечался дискомфорт во время полового акта. С данными жалобами пациентка к врачу не обращалась и специализированного лечения не получала.

Из анамнеза: менархе с 13 лет, менструации нерегулярные, с задержками до 6 мес., обильные, безболезненные. По поводу данных нарушений менструальной функции пациентка не обследовалась. В анамнезе у женщины имелись указания на 4 беременности, наступившие естественным путем. В 2007 г. первая беременность закончилась своевременными родами, масса плода при рождении 4500 г, в родах (со слов пациентки) произошел разрыв промежности. Послеродовый период протекал без особен-

ностей, заживление швов первичным натяжением. Вторая и третья беременности закончились медицинскими абортми без осложнений. Четвертая беременность (2013 г.) завершилась своевременными родами, масса плода при рождении 4000 г, роды осложнились разрывом промежности «по старому рубцу». Со слов женщины, послеродовый период протекал без осложнений.

За специализированной медицинской помощью пациентка обратилась только в 2021 г. в ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова», т. е. спустя 8 лет после появления симптомов ПГ и дизурических расстройств. Все эти годы никакого специфического лечения не получала. Учитывая наличие изолированного цистоцеле, в январе 2021 г. был установлен передний Prolift. Операция и послеоперационный период протекали без осложнений. Спустя 6 мес. пациентка начала отмечать дискомфорт при дефекации, чувство неполного опорожнения кишечника, ощущение инородного тела в промежности. При осмотре выявлено выраженное ректоцеле и несостоятельность мышц тазового дна, в связи с чем в январе 2022 г. проведена задняя пластика влагалища с укреплением леваторов, перинеорафия. На 5-е сутки после операции у пациентки был самостоятельный стул, отмечено исчезновение всех симптомов тазовой дисфункции. Выписана на 7-е сутки после операции, послеоперационный период протекал без особенностей, заживление швов первичным натяжением. Даны рекомендации по модификации образа жизни.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Как известно, ПГ является мультифакторным заболеванием. В его патогенез вносят вклад как генетические, так и средовые факторы [1]. Кроме того, имеется большое отличие в частоте встречаемости ПГ среди разных этнических групп (от 11% до 50%), что связано как с образом жизни, так и с генетическими особенностями этих народов [6]. Манифестация первых симптомов ПГ может наступить в различные возрастные периоды и зависит от многих факторов, но пик встречаемости приходится на возраст 60–69 лет, что связано в первую очередь с наступлением менопаузы и развитием генитоуринарной атрофии [3]. В нашем исследовании средний возраст пациенток был несколько ниже —  $54,3 \pm 4,2$  года. Такая ранняя манифестация ПГ может быть связана с тем, что у 77% женщин имел место тяжелый физический труд в быту или на работе. Как известно, данный фактор является значимым в прогрессировании ПГ, так как частое и нефизиологическое повышение внутрибрюшного давления вызывает перерастяжение связочного аппарата тазовых органов [3–5]. Отдельно хочется обратить внимание на тот факт, что в нашем исследовании не было женщин, которым проводилось амбулаторное лечение ПГ и генитоуринарной атрофии, несмотря на то что у 70% женщин симптомы тазовой дисфункции присутствовали более 10 лет. Именно нарушение мочеиспускания, существенно влияющее на качество жизни пациенток и социальную адаптацию, а не наличие самого пролапса и вынудили пациенток обратиться за специализированной хирургической медицинской помощью в ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, что было нами показано в более ранних работах [13]. Отсутствие нехирургической коррекции ПГ также способствовало более быстрому развитию данного состояния. Вместе с тем общепризнано, что терапия

начальных симптомов ПГ должна начинаться с консервативных мероприятий и лишь при их неэффективности и прогрессировании симптомов методом выбора является хирургическое лечение [1]. Как показывают данные исследования И.А. Аполихиной и Г.Б. Дикке, основанные на анкетировании 460 врачей, только 22% из опрошенных проходили специальное обучение по консервативному лечению ПГ, а 68% из проанкетированных врачей предлагают установку пессариев, когда хирургическое лечение невозможно по тем или иным причинам [1]. Эти печальные факты позволяют говорить о том, что профессиональное консультирование и консервативная помощь при ПГ фактически не доступны для пациенток, и это не локальная, а общероссийская проблема.

Влияние генетических факторов на развитие ПГ демонстрирует тот факт, что у 43% женщин из нашего исследования имеется отягощенность семейного анамнеза по опущению и выпадению половых органов, а у 67% пациенток в качестве сопутствующей патологии выступает варикозное расширение вен нижних конечностей, что также говорит о повышенной растяжимости соединительной ткани. Согласно мировым данным риск развития ПГ в 2–3 раза и способствует более раннему дебюту и быстрому развитию заболевания [6].

Несомненно, большую роль в развитии ПГ играют роды через естественные родовые пути. Это объясняется тем, что правильное положение тазовых органов в первую очередь обеспечивается *m. levator ani* и соединительнотканью соединением влагалища с боковыми стенками и тазом. В норме влагалище лежит горизонтально поверх этих мышц. При их повреждении волокна *m. levator ani* становятся более вертикально ориентированными, и влагалищное отверстие расширяется, увеличивая нагрузку на связочный аппарат. Биомеханическое моделирование показало, что на втором этапе во время родов *m. levator ani* растягиваются более чем на 200% сверх порога для травм при растяжении [3]. Поэтому, по данным ряда авторов, даже роды без осложнений могут способствовать формированию ПГ в 18% по сравнению с 3% случаев у нерожавших женщин [18]. Так, после вагинальных родов по результатам ультразвукового исследования распространенность травм *m. levator ani* составляет от 21% до 36%, и эти травмы коррелируют с симптомами выпадения [19]. По данным J. Ashton-Miller et al. [20], главной причиной, приводящей к дисфункции тазовых органов после родов, выступает перерастяжение пудендального нерва. По мнению H. Krissi et al. [21], определяющими факторами развития ПГ являются нарушение иннервации мышц тазового дна во время родов через естественные родовые пути, генетические факторы и старение организма. Важность акушерского анамнеза в развитии ПГ показана в исследованиях M.E. Carley et al. [22]. Доказано, что пациентки, поступившие на хирургическое лечение ПГ, имели больший паритет по сравнению с женщинами без ПГ —  $2,5 \pm 1,2$  против  $2,0 \pm 1,2$  ( $p < 0,001$ ). В нашем исследовании паритет женщин в среднем составил  $2,25 \pm 0,88$  родов, причем практически каждая вторая женщина была многорожавшая (3 и более родов), что также способствовало перерастяжению и травмированию мышц и связочного аппарата органов малого таза.

Социальная значимость проблемы ПГ определяется не только неправильным анатомическим положением ор-

ганов, создающим дискомфорт, но и нарушением функции органов малого таза. Так, по нашим данным, 83% женщин сообщали о дисфункции тазовых органов, главным образом нарушении мочеиспускания. Именно дизурические явления с необходимостью использования дополнительных гигиенических средств и вынудили пациенток обратиться за медицинской помощью. Эти данные согласуются со множеством исследований, говорящих о том, что 40% пациенток с ПГ страдают стрессовым недержанием мочи, 37% имеют гиперактивный мочевой пузырь и 50% страдают недержанием кала [3]. В нашем исследовании лишь около трети пациенток жаловались на непроизвольное отхождение газов и чувство неполного опорожнения при дефекации. А наличие запоров у 30% опрошенных можно рассматривать, скорее, как фактор риска прогрессирования ПГ. Несмотря на то, что хирургическое лечение является наиболее эффективным методом лечения ПГ [2, 3] и через 6 мес. после операции 90% остались в целом удовлетворены его результатами, у 17,5% женщин сохраняются дизурические явления, а у 7,5% — непроизвольное отхождение газов. Вероятно, это объясняется нарушением иннервации тазовых органов, что требует дальнейшего углубленного обследования данных женщин и проведения реабилитационных мероприятий.

Анализируя причины развития рецидивирующего ПГ у молодой пациентки, находившейся под нашим наблюдением, можно заключить, что, вероятнее всего, основной причиной ПГ стали роды крупным плодом, осложненные разрывом промежности. Связь осложненных вагинальных родов с ПГ отражена в исследовании V. Handa et al. [23], в котором показано, что роды со спонтанным разрывом промежности или оперативные вагинальные роды увеличивают частоту встречаемости ПГ и дисфункцию тазовых органов в последующие 5–10 лет (отношение шансов 2,26, 95% доверительный интервал 1,00–5,09). У данной пациентки симптомы ПГ отмечались практически сразу же после вторых родов, что говорит в пользу анатомического повреждения промежности. В связи с этим профилактические мероприятия по ПГ должны начинаться до первых родов с профилактики макросомии плода, подготовки промежности к родам специальными гинекологическими массажами, необходимо бережное ведение родов, тщательное послеродовое ушивание разрывов промежности и перинео- и эпизиотомии, соблюдение послеродового лечебно-охранительного режима. Факторами, способствующими прогрессированию ПГ, стали тяжелый физический труд (на работе в швейном цеху приходилось поднимать тяжести), курение («кашель курильщика» приводит к повышению внутрибрюшного давления) и нарушение менструальной функции (дисфункция яичников и, вероятно, гипозастрогения). Поэтому после повторного хирургического лечения данной пациентке необходимо дать также рекомендации по модификации образа жизни (отказ от курения, переход на другую работу, не связанную с поднятием тяжестей), дообследование с последующей коррекцией нарушения менструальной функции. Кроме того, необходимо рекомендовать выполнение специального комплекса упражнений для укрепления мышц тазового дна, проводить при необходимости лазеротерапию, использовать специальные физиотерапевтические методики [1]. Данная вторичная профилактика будет способствовать снижению вероятности рецидива ПГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПГ, сопровождаемая значительными нарушениями функции органов малого таза, снижает качество жизни, так и социальную адаптацию женщины. Ведущим симптомом тазовой дисфункции является нарушение мочеиспускания, которое наблюдается у 83% женщин. У 70% женщин от момента появления первых симптомов до оперативного лечения проходит более 10 лет. Период от момента появления первых симптомов ПГ до развернутой клинической картины, сопровождающейся всеми симптомами тазовой дисфункции, должен стать так называемым терапевтическим окном возможностей для предотвращения прогрессирования данного состояния. Настоящее исследование в очередной раз подтвердило, что ПГ является многофакторным заболеванием и развитие данного состояния обычно происходит в течение нескольких лет, ускоряясь с наступлением менопаузы и генитоуринарного синдрома. Хирургическое лечение является вариантом выбора лишь при поздних стадиях или при наличии выраженных органических изменений. В большинстве же случаев на начальных стадиях ПГ, которые проявляются еще в репродуктивном возрасте, необходимо активно предлагать консервативные методы лечения, которые в последнее время динамично развиваются.

## Литература

1. Аполихина И.А., Дикке Г.Б., Кочев Д.М. Современная лечебно-профилактическая тактика при опущении и выпадении половых органов у женщин. Знания и практические навыки врачей. Акушерство и гинекология. 2014;10:104–110.
2. Baessler K., Christmann-Schmid C., Maher C. et al. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8(8):CD013108. DOI: 10.1002/14651858.CD013108.
3. Тигиева А.В. Несостоятельность тазового дна у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис... канд. мед. наук. М.; 2014.
4. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Зубова Е.С. и др. Пропалс гениталий. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(1):37–45. DOI: 10.17116/rosakush201717137-45.
5. Краснопольская И.В. Дисфункция тазового дна у женщин: клиника, диагностика, принципы лечения. Акушерство и гинекология. 2018;2:82–86. DOI: 10.18565/aig.2018.2.82-86.
6. Плиева Я.З., Бобкова М.В., Баранова Е.Е. Генетические аспекты пролапса гениталий. Акушерство и гинекология. 2016;7:11–16. DOI: 10.18565/aig.2016.7.11-16.
7. Смольнова Т.Ю., Чупрынин В.Д. Пропалс гениталий: взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. 2018;10:33–40. DOI: 10.18565/aig.2018.10.33-40.
8. Бахаев В.В., Горин В.С. Выпадение половых органов у женщин: этиология и патогенез. Акушерство и гинекология. 2009;3:7–10.
9. Barber M.D., Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2013;24(11):1783–1790. DOI: 10.1007/s00192-013-2169-9.
10. Wu J.M., Hundley A.F., Fulton R.G., Myers E.R. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. Obstet Gynecol. 2009;114(6):1278–1283. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96.
11. Barber M.D., Brubaker L., Burgio K.L. et al. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and 126 perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. JAMA. 2014;311(10):1023–1034. DOI: 10.1001/jama.2014.1719.
12. Barber M.D., Walters R.C., Bump R.C. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). Am J Obstet Gynecol. 2005;193(1):103–113. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.025.
13. Смирнова А.В., Абдуллаева З.С. Эффективность хирургического лечения генитального пролапса. Вестник Ивановской медицинской академии. 2020;25(1):51–52.



14. Мусин И.И., Имельбаева А.Г., Мехтиева Э.Р. Хирургическое лечение и профилактика пролапса гениталий в различных возрастных группах. Креативная хирургия и онкология. 2017;7(4):38–42. DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-4-38-42.
15. Густоварова Т.А., Киракосян Л.С., Ферамузова Э.Э. Послеоперационные результаты хирургического лечения пролапса гениталий. Кубанский научный медицинский вестник. 2021;28(1):43–52. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-43-52.
16. Курбанов Б.Б. Современная хирургическая тактика лечения пролапса гениталий и стрессового недержания мочи. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:44–48. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-44-48.
17. Васин Р.В., Филимонов В.Б., Васина И.В. Стриктура мочеточника после реконструкции переднего отдела тазового дна (клиническое наблюдение). Экспериментальная и клиническая урология. 2020;1:106–109. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-106-109.
18. Pierce C.B., Hallock J.L., Blomquist J.L., Handa V.L. Longitudinal changes in pelvic organ support among parous women. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2012;18(4):227–232. DOI: 10.1097/SPV.0b013e3182626294.
19. Van Delft K., Sultan A.H., Thakar R. et al. The relationship between postpartum levator ani muscle avulsion and signs and symptoms of pelvic floor dysfunction. BJOG. 2014;121(9):1164–1171; discussion 1172. DOI: 10.1111/1471-0528.12666.
20. Ashton-Miller J.A., DeLancey J.O. Functional anatomy of the female pelvic floor. Ann N Y Acad Sci. 2007;1101:266–296. DOI: 10.1196/annals.1389.034.
21. Krissi H., Halperin R., Koren R., Peled Y. The presence and location of estrogen and progesterone receptors in the human pelvic cardinal ligaments. Pelviperineology. 2010;29(1):17–19.
22. Carley M.E., Turner R.J., Scott D.E., Alexander J.M. Obstetric history in women with surgically corrected adult urinary incontinence or pelvic organ prolapse. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1999;6(1):85–89. DOI: 10.1016/s1074-3804(99)80047-4.
23. Handa V.L., Blomquist J.L., McDermott K.C. et al. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. 2012;119(2 Pt 1):233–239. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318240df4f.
12. Barber M.D., Walters R.C., Bump R.C. Short forms of two condition-specific quality-of-life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 and PFIQ-7). Am J Obstet Gynecol. 2005;193(1):103–113. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.12.025.
13. Smirnova A.V., Abdullayeva Z.S. Effectiveness of surgical treatment for genital prolapse. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2020;25(1):51–52 (in Russ.).
14. Musin I.I., Imelbayeva A.G., Mehtiyeva E.R. Surgical treatment and prophylaxis of prolapse of genitals in different age groups. Creative surgery and oncology. 2017;7(4):38–42 (in Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2017-7-4-38-42.
15. Gustovarov T.A., Kirakosyan L.S., Feramuzova E.E. Postoperative results of surgical treatment of genital prolapse. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2021;28(1):43–52 (in Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-1-43-52.
16. Kurbanov B.B. Modern surgical tactics for the treatment of genital prolapse and stress urinary incontinence. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1:44–48 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-44-48.
17. Vasin R.V., Filimonov V.B., Vasina I.V. Ureter stricture after the reconstruction of the anterior pelvic diaphragm (A clinical case). Experimental and clinical urology. 2020;1:106–109 (in Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-12-1-106-109.
18. Pierce C.B., Hallock J.L., Blomquist J.L., Handa V.L. Longitudinal changes in pelvic organ support among parous women. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2012;18(4):227–232. DOI: 10.1097/SPV.0b013e3182626294.
19. Van Delft K., Sultan A.H., Thakar R. et al. The relationship between postpartum levator ani muscle avulsion and signs and symptoms of pelvic floor dysfunction. BJOG. 2014;121(9):1164–1171; discussion 1172. DOI: 10.1111/1471-0528.12666.
20. Ashton-Miller J.A., DeLancey J.O. Functional anatomy of the female pelvic floor. Ann N Y Acad Sci. 2007;1101:266–296. DOI: 10.1196/annals.1389.034.
21. Krissi H., Halperin R., Koren R., Peled Y. The presence and location of estrogen and progesterone receptors in the human pelvic cardinal ligaments. Pelviperineology. 2010;29(1):17–19.
22. Carley M.E., Turner R.J., Scott D.E., Alexander J.M. Obstetric history in women with surgically corrected adult urinary incontinence or pelvic organ prolapse. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1999;6(1):85–89. DOI: 10.1016/s1074-3804(99)80047-4.
23. Handa V.L., Blomquist J.L., McDermott K.C. et al. Pelvic floor disorders after vaginal birth: effect of episiotomy, perineal laceration, and operative birth. 2012;119(2 Pt 1):233–239. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318240df4f.

## References

1. Apolikhina I.A., Dikke G.B., Kochev D.M. Current therapeutic and prophylactic tactics for women with genital descent and prolapse. Physicians' knowledge and practical skills. Obstetrics and gynecology. 2014;10:104–110 (in Russ.).
2. Baessler K., Christmann-Schmid C., Maher C. et al. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8(8):CD013108. DOI: 10.1002/14651858.CD013108.
3. Tigiyeva A.V. Insolvency of the pelvic floor in women of reproductive age: thesis. M.; 2014 (in Russ.).
4. Buyanova S.N., Shchukina N.A., Zubova E.S. et al. Genital prolapse. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2017;17(1):37–45 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201717137-45.
5. Krasnopolskaya I.V. Pelvic floor dysfunction in women: clinic, diagnosis, and principles of treatment. Obstetrics and Gynecology. 2018;2:82–86 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.2.82-86.
6. Plieva Ya.Z., Bobkova M.V., Baranova E.E. Genital prolapse: Genetic aspects. Obstetrics and Gynecology. 2016;7:11–16 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2016.7.11-16.
7. Smolnova T.Yu., Chuprynin V.D. Genital prolapse: a look at the problem. Obstetrics and Gynecology. 2018;(10):33–40 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.10.33-40.
8. Bakhaev V.V., Gorin V.S. Prolapse of the genitals in women: etiology and pathogenesis. Obstetrics and Gynecology. 2009;3:7–10 (in Russ.).
9. Barber M.D., Maher C. Epidemiology and outcome assessment of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2013;24(11):1783–1790. DOI: 10.1007/s00192-013-2169-9.
10. Wu J.M., Hundley A.F., Fulton R.G., Myers E.R. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. Obstet Gynecol. 2009;114(6):1278–1283. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c2ce96.
11. Barber M.D., Brubaker L., Burgio K.L. et al. Comparison of 2 transvaginal surgical approaches and 126 perioperative behavioral therapy for apical vaginal prolapse: the OPTIMAL randomized trial. JAMA. 2014;311(10):1023–1034. DOI: 10.1001/jama.2014.1719.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Смирнова Анастасия Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; врач акушер-гинеколог гинекологического отделения № 1 стационара клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; ORCID iD 0000-0002-6811-6830.

**Малышкина Анна Ивановна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; директор ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; ORCID iD 0000-0002-1145-0563.

**Колганова Ирина Александровна** — к.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующая 1-м гинекологическим отделением гинекологической клиники ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

**Шехлова Наталья Владимировна** — к.м.н., врач акушер-гинеколог 1-го гинекологического отделения гинекологической

клиники ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

**Абдуллаева Заира Сайпутдиновна** — ординатор 2-го года обучения ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.  
**Контактная информация:** Смирнова Анастасия Владимировна, e-mail: anguseva@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 30.06.2022.

**Поступила после рецензирования** 25.07.2022.

**Принята в печать** 17.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Anastasia V. Smirnova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; obstetrician-gynecologist of Division No. 1 of the Clinical Hospital, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; 20, Pobedy str., Ivanovo, 153045, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6811-6830.

**Anna I. Malyshkina** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical

Genetics, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; Director of V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; 20, Pobedy str., Ivanovo, 153045, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1145-0563.

**Irina A. Kolganova** — C. Sc. (Med.), obstetrician-gynecologist, Head of the 1<sup>st</sup> Gynecological Division of the Gynecological Clinic, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; 20, Pobedy str., Ivanovo, 153045, Russian Federation.

**Natal'ya V. Shekhlova** — C. Sc. (Med.), obstetrician-gynecologist of the 1<sup>st</sup> Gynecological Division of the Gynecological Clinic, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; 20, Pobedy str., Ivanovo, 153045, Russian Federation.

**Zaira S. Abdullaeva** — 2<sup>nd</sup> year resident of V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; 20, Pobedy str., Ivanovo, 153045, Russian Federation.

**Contact information:** Anastasia V. Smirnova, e-mail: anguseva@yandex.ru.

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

**There is no conflict of interests.**

**Received** 30.06.2022.

**Revised** 25.07.2022.

**Accepted** 17.08.2022.

# 28–30 сентября 2022



## XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ **Мать и Дитя**

**МВЦ «Крокус Экспо»,  
3 павильон, 4 этаж, 20 зал**

### В рамках форума:

Конгресс

**«Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРИН – 2022)**

XII Научно-практическая конференция

**«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»**

Национальный научно-образовательный эхографический конгресс

**«Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»**

XXIV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии

**Охрана здоровья матери и ребенка – 2022**



### Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушерок России



### Руководитель форума «Мать и Дитя»



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

Подробнее на сайтах [mother-child.ru](http://mother-child.ru) и [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо» | +7 (495) 721-88-66 | [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru) |



Участие в научной программе  
**Баранов Игорь Иванович**  
+7 (495) 438-94-92  
+7 (495) 438-77-44  
[i\\_baranov@oparina4.ru](mailto:i_baranov@oparina4.ru)

Менеджер проекта  
**Светлана Ранская**  
+7 (495) 721-88-66 (108)  
+7 (926) 610-23-74  
[svetlana@mediexpo.ru](mailto:svetlana@mediexpo.ru)

Регистрация участников  
**Николай Скибин**  
+7 (495) 721-88-66 (111)  
+7 (929) 646-51-66  
[reg@mediexpo.ru](mailto:reg@mediexpo.ru)

Аккредитация СМИ  
+7 (495) 721-88-66 (125)  
+7 (926) 611-23-59  
[pr@mediexpo.ru](mailto:pr@mediexpo.ru)

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-201-208

## Новые возможности терапии железодефицитных состояний у женщин в различные возрастные периоды

Ю.Э. Доброхотова, Э.А. Маркова

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

### РЕЗЮМЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) у беременных и у женщин в перименопаузе на сегодняшний день является значимой социальной и медицинской проблемой. Несмотря на наличие разных проектов и перечень клинических рекомендаций по ранней диагностике и профилактике анемии, значимого снижения заболеваемости ЖДА во всем мире не фиксируется. В статье рассмотрены вопросы клинической эффективности нового препарата железа сульфата в сочетании с фолиевой кислотой в терапии железодефицитных состояний у беременных женщин и проведена оценка эффективности железа сульфата у женщин в период менопаузы. Выполнен обзор данных литературы за последние 5 лет, посвященной изучению применения пролонгированной формы двухвалентного железа без фолиевой кислоты и с включением фолиевой кислоты в состав препарата. Препараты назначались женщинам с гинекологической патологией, повлекшей хроническую потерю железа в период менопаузы, и беременным пациенткам с дефицитом железа. Авторами обсуждаются актуальные данные клинических исследований в отношении пролонгированной формы двухвалентного железа и формы с добавлением в состав препарата фолиевой кислоты, применяемых беременными женщинами и пациентками с гинекологической патологией в различные возрастные периоды. Данные литературы показывают, что применение железа сульфата в сочетании с фолиевой кислотой обладает значительной клинической эффективностью у обозначенных категорий женщин с наличием ЖДА.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сидеропения, дефицит железа, железодефицитная анемия, беременность, железо двухвалентное, фолиевая кислота, менопауза, перименопауза, гинекологические заболевания.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Новые возможности терапии железодефицитных состояний у женщин в различные возрастные периоды. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(3):201–208. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-201-208.

## New treatment options for iron deficiency in women of different ages

Yu.E. Dobrokhotova, E.A. Markova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Nowadays, iron-deficiency anemia (IDA) in pregnant and perimenopausal women has become an important social and healthcare problem. Despite the implementation of various projects and the availability of multiple clinical guidelines on early anemia diagnosis and prevention, no significant reduction in the global prevalence of IDA is observed. The article discusses the clinical efficacy of a new combination drug, containing ferrous sulfate and folic acid which is used for the treatment of iron deficiency during pregnancy, and the assessment of ferrous sulfate efficacy in perimenopausal women. The article presents a review of literature sources published in the last five years which describe the trials of sustained-release bivalent iron formulations with and without folic acid. The drugs were administered to women with gynecologic diseases that caused a chronic iron loss during menopause and to patients with iron deficiency during pregnancy. The authors discuss the most important findings of the clinical trials assessing sustained-release bivalent iron formulation and its combination with folic acid which were used for treating pregnant women and gynecological patients of different ages. The literature data demonstrate that the combination drug, containing ferrous sulfate and folic acid is characterized by high clinical efficacy in the studied female populations with IDA.

**KEYWORDS:** sideropenia, iron deficiency, iron-deficiency anemia, pregnancy, bivalent iron, folic acid, menopause, perimenopause, gynecological diseases.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. New treatment options for iron deficiency in women of different ages. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(3):201–208 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-201-208.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), железодефицитные (сидеропенические) состояния с развитием хронической железодефицитной анемии являются одними из самых распространенных заболеваний [1–3].

Железодефицитная анемия (ЖДА) — патологическое состояние, при котором развиваются стойкие нарушения обмена железа и возникает его дефицит. ЖДА характеризуют как приобретенное заболевание, проявляющееся

снижением содержания железа в сыворотке крови, костном мозге и тканевых депо, в результате чего нарушается образование гемоглобина и эритроцитов, развивается гипохромная анемия и трофические расстройства в тканях. Данное полиэтиологическое заболевание, связанное с дефицитом железа в организме вследствие нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь, проявляется микроцитозом и гипохромной анемией [4, 5].

Сидеропения может иметь как лабораторные, так и клинические проявления, выраженность которых зависит от ко-

личественных потерь железа. На сегодняшний день выделяют ряд сидеропенических состояний: предлатентный дефицит железа, латентный дефицит железа и манифестный дефицит железа, или ЖДА. При первых двух состояниях возникает депрессия депонированного и транспортного железа с сохранением пула эритроцитов [6, 7]. При наличии предлатентного дефицита железа клинические признаки дефицита железа отсутствуют. Происходит истощение запасов железа в депо: биохимический анализ крови показывает снижение ферритина, снижен уровень железа в костном мозге и повышена адсорбция железа в кишечнике. При развитии латентного дефицита железа, который наблюдается только в тканях, отсутствуют клинические признаки, характеризующие истинное снижение запасов железа в депо и эритропоэтина до нижней границы нормы, при этом в биохимическом анализе крови наблюдается снижение уровня ферритина и сывороточного железа. Манифестацию дефицита железа с возникновением ЖДА можно охарактеризовать как гематологический синдром со снижением уровня гемоглобина вследствие дефицита железа и прогрессированием нарушений в тканях и системах органов. По данным биохимического анализа крови наблюдается снижение ферритина, сывороточного железа и гемоглобина. К сожалению, при манифестации ЖДА нарушения метаболизма железа можно наблюдать во всех звеньях процесса обмена железа: страдают транспортная, депо-функция, железорегуляторная функция. На передний план выходят клинические проявления сидеропенического состояния (ферродефицита).

Многие отечественные и зарубежные авторы [1, 5–7] отмечают, что проблема ЖДА чаще затрагивает беременных женщин, женщин в периоды пременопаузы и менопаузального перехода, чаще развивается у пациенток с гинекологическими заболеваниями, сопровождающимися хронической кровопотерей.

Эксперты ВОЗ указывают, что именно беременные женщины — наиболее уязвимая категория, подверженная развитию ЖДА, в результате которой возникают осложнения беременности, родов и послеродового периода [8]. Именно период беременности и послеродовый период — два состояния, при которых повышена потребность в железе [9–11].

При беременности увеличивается потребность в железе в I триместре на 16%, во II — на 59%, в III — на 67%. За период беременности, родоразрешения и во время лактации расходуется около 1400 мг железа (см. таблицу) [12].

К другой категории подверженных риску ЖДА относят женщины в пременопаузальном периоде и периоде менопаузы, страдающие рядом гинекологических патологий (обильные менструации, аномальные маточные кровотечения, субмукозная миома матки, аденомиоз, недиагностированные онкологические процессы), в результате которых возникают потери железа по причине длительных маточных кровотечений с развитием хронического ферродефицита [12–14].

Таким образом, проблема сидеропении возникает у разных групп женщин, но все же наиболее высокий риск развития ЖДА отмечается у беременных и лактирующих женщин, а также у женщин перименопаузального возраста [15].

В связи с тем, что хронический железodeficit с развитием ЖДА приводит к высокой частоте как акушерских, так и перинатальных осложнений, а также усугубляет состояние женщин в перименопаузальном периоде (особенно если имеется сопутствующая терапевтическая патология), вопрос профилактики и терапии данных состояний не те-

**Таблица.** Количество железа, которое расходуется за период беременности, родоразрешения и в послеродовом периоде [12]

**Table.** Iron requirements during pregnancy, delivery, and in the postpartum period [12]

Период Period	Количество железа, мг Iron amount, mg
<b>Беременность / Pregnancy</b>	1400
<b>Усиление эритропоэза / Increase in erythropoiesis</b>	500
<b>Фетоплацентарная система: / Fetoplacental system:</b>	300
<b>потребности плода / fetus requirements</b>	280–290
<b>плацента / placenta</b>	25–100
<b>Текущий расход железа / Continuous iron demand</b>	190
<b>Родоразрешение / Delivery</b>	230
<b>Лактация / Lactation</b>	400

ряет своей актуальности и требует обсуждения в свете новых возможностей коррекции железodeficitа и ЖДА. На фармацевтическом рынке РФ в настоящее время представлен новый ферропрепарат — железа сульфат + фолиевая кислота (Гино-Тардиферон®, «Пьер Фабр», Франция), таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой [16]. Данный препарат и препараты с подобным составом уже показали свою фармакологическую и клиническую эффективность в ряде исследований [17–22] и являются оптимальными к назначению именно у беременных женщин в связи с наличием в его составе 0,35 мг фолиевой кислоты в качестве действующего вещества, помимо двухвалентного железа.

Выбор препарата для терапии ЖДА у вышеупомянутых групп женщин не прост, учитывая, что сегодня существует большой арсенал различных групп ферропрепаратов. Врач сталкивается с проблемой выбора определенного препарата, учитывая, что у разной категории пациенток свои потребности в железе.

Лечение ЖДА обычно длительное, поэтому важно подобрать пациентке препарат с благоприятным соотношением эффективности и безопасности. При хорошей переносимости лечения и, как следствие, высокой приверженности клиническая эффективность от приема препарата железа будет выше.

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Как уже было упомянуто, дефицит железа у беременных приводит к высокой частоте перинатальных осложнений, поэтому вопрос профилактики и лечения сидеропении во время беременности очень важен. Модифицированная форма двухвалентного железа в комбинации с фолиевой кислотой показала свою клиническую и фармакологическую эффективность [11, 13, 17–22]. Исследователями из разных стран опубликованы работы, посвященные вопросу назначения беременным женщинам ферропрепаратов, в частности комбинации железа сульфата с фолиевой кислотой с модифицированным высвобождением [23–27].

Известно, что в период беременности потребность в фолатах высока [9, 12]. Недостаток фолиевой кислоты нано-

сит вред здоровью матери и ребенка, в особенности если предимплантационный период проходил на фоне дефицита железа в организме матери. Очевидно, что риски перинатальных патологий будут явными причинами нарушений физического и умственного развития детей. Дети, рожденные с внутриутробными пороками развития, — это большая проблема для социума и экономики любой страны [28]. Риски рождения таких детей вызывает дефицит микроэлементов, в частности недостаток фолиевой кислоты, приводящий к осложнениям гестационного периода. Фолиевая кислота в количестве не менее 400 мкг/сут — это необходимый нутриент в периоды беременности и лактации [18, 19]. В целях профилактики пороков развития плода и ряда частых осложнений беременности, особенно у женщин с наличием ЖДА на прегравидарном этапе или в период беременности, будет оптимальным получение необходимого количества фолатов (400–800 мкг/сут) и железа. По этим причинам беременным пациенткам с дефицитом железа оптимально назначение именно комбинированного препарата железа сульфата и фолиевой кислоты в таблетированной форме, которая содержит оптимальное количество фолиевой кислоты и двухвалентное железо с модифицированным способом высвобождения, для профилактики дефицита железа и фолиевой кислоты в период гестации.

В этом направлении проводятся научные исследования, актуальность которых год от года возрастает, учитывая отсутствие снижения заболеваемости ЖДА во время беременности.

В 1989 г. V.P. Reddaiah et al. [17] провели исследование с целью определения оптимальной дозы дополнительного железа для профилактики анемии у беременных. В исследование включено 110 беременных, которые были случайным образом распределены на 3 группы: группа А получала эквивалент 60 мг, группа В — 120 мг и группа С — 240 мг элементарного железа в виде железа сульфата ежедневно; доза фолиевой кислоты составила во всех трех группах 0,5 мг. Эти женщины получили не менее 90 таблеток в течение 100±10 дней. Анализ крови проводили в начале и в конце лечения. Установили, что 50% женщин страдали анемией. Уровень гемоглобина повысился одинаково во всех группах, а различия не были статистически значимыми. В начале исследования у 56% женщин были истощены запасы железа (уровень сывороточного ферритина составлял менее 12 мкг/л). После терапии статистически значимое увеличение запасов железа наблюдалось в группах В и С по сравнению с группой А. Различия между группами В и С были незначительны. Основываясь на этих результатах, авторы определили, что оптимальная доза железа должна составлять 120 мг. Таким образом, дополнительная доза железа в профилактике анемии при беременности необходима.

Как мы видим, дефицит железа в период беременности зачастую сопровождается дефицитом фолатов. Наличие фолатов в составе препарата Гино-Тардиферон® способствует повышению уровня фолатов, физиологическому метаболизму железа у женщин, а также хорошим показателям роста и развития плода [8, 10, 11].

Исследователи, входившие в состав экспертной группы Гинекологического общества по использованию препаратов железа в акушерстве и гинекологии (Polish Gynecological Society Expert Group. Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of iron preparation) [21], заявили, что 700 млн человек в мире имеют явный или скрытый дефицит железа, из них 50–60% — это беременные

и 20–40% — молодые женщины репродуктивного возраста. Развитие анемии представляет опасность не только для матери, но и для плода и новорожденного. Неоспоримый факт, что проводить фармакологическое лечение необходимо. Эксперты указывают, что для постановки диагноза «анемия» необходимо оценивать уровни гемоглобина, железа и ферритина. Эти данные будут указывать на существующий дефицит железа или манифестную анемию. Для терапии, по их мнению, предпочтительны пероральные хорошо переносимые препараты железа с длительным высвобождением (ретардированные формы). Представленные на фармацевтическом рынке Европы и РФ препараты, содержащие двухвалентное железо, медленно всасывающиеся и не вызывающие желудочно-кишечной непереносимости, включают Тардиферон® и Гино-Тардиферон® (в РФ). Эти препараты соответствуют требованиям ВОЗ по рекомендуемому ежедневному потреблению элементарного железа для пациентов с анемией или дефицитом железа. Экспертная группа Польского гинекологического общества называет препараты железа сульфата эффективным терапевтическим средством для профилактики и лечения ЖДА, в том числе у беременных с ЖДА [22].

Рекомендации польской научной группы экспертов [21] подтверждаются другими исследованиями [17, 19, 23, 29–31], посвященными терапии беременных пациенток с ЖДА путем назначения ферропрепаратов, в состав которых также входит и фолиевая кислота.

T.G. Sanghvi et al. [31] опубликовали данные программы терапии беременных женщин с сидеропенией препаратами железа в сочетании с фолиевой кислотой. Авторы указывают на то, что в большинстве стран существуют политика и программы по дородовому ведению женщин с дефицитом железа, когда им назначают на прегравидарном этапе ферропрепараты с фолиевой кислотой в составе, однако охват программами остается низким и этот вопрос требует дальнейшей организационной работы. T.G. Sanghvi et al. [31] ставили цель изучить влияние на организм матери препаратов железа и фолиевой кислоты. Клинические исследования по ферросодержащим препаратам с фолиевой кислотой были проанализированы и обобщены другими исследователями [17–19, 22, 25, 32]. Получены данные о снижении уровня анемии в рамках двух крупномасштабных национальных программ, а также доказан факт высокого охвата населения добавками железа и фолиевой кислоты. Прием беременными препаратов железа и фолиевой кислоты повышал уровень гемоглобина на 1,17 г/дл в развитых странах и на 1,13 г/дл в развивающихся странах. Таким образом, препараты железа и фолиевой кислоты повсеместно доступны и не требуют больших экономических ресурсов. Необходимо для снижения распространенности анемии у беременных проводить дальнейшую разработку новых программ и включать препараты железа в комбинации с фолиевой кислотой в списки основных лекарственных средств.

Еще одно крупное исследование по оценке терапии пероральными формами железосодержащих препаратов во время беременности провели J.P. Peña-Rosas et al. [32], оно было опубликовано в Кокрейновской базе данных. Авторы изучили особенности применения препаратов железа у пациенток с гестационной анемией и оценивали исход беременности у матери и плода. Они отметили, что при адекватном потреблении железа с целью профилактики препараты данной группы назначать не нужно. Учитывая, что приверженность терапии у пациенток с ЖДА не всегда

высока по причине побочных эффектов, опасений по поводу безопасности, а также по причине трудностей с поставками препаратов железа, интермиттирующий прием (т. е. 1, 2 или 3 раза в неделю в течение нескольких дней подряд) препаратов железа отдельно или в комбинации с фолиевой кислотой был ими предложен в качестве альтернативы ежедневному приему. Таким образом исследователи хотели оценить пользу и вред прерывистого приема ферропрепаратов отдельно или в комбинации с фолиевой кислотой у беременных с учетом неонатальных исходов. Был проведен поиск в Кокрейновском реестре исследований группы по беременности и родам, а также поиск в Международном реестре клинических испытаний ВОЗ по текущим исследованиям на тот момент. Принимали во внимание только рандомизированные или квазирандомизированные исследования. Исследователи оценивали методологическое качество работ, используя стандартные критерии Кокрейна, извлекали данные и проводили проверку точности. Работы, на которых базируется данный обзор, включали 21 исследование из 13 разных стран, но только в 18 исследованиях (с участием 4072 женщин) была представлена информация об интересующих результатах, они и были включены в обзор. В исследованиях сравнивали ежедневный и интермиттирующий прием ферропрепаратов. В целом не было четких доказательств различий между группами по результатам для младенцев: низкий вес при рождении (среднее отношение рисков (ОР) 0,96; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,61 до 1,52; 7 исследований), вес младенца при рождении (средняя разница -8,62 г; 95% ДИ от -52,76 г до 35,52 г; 8 исследований), преждевременные роды (среднее ОР 1,82; 95% ДИ от 0,75 до 4,40; 4 исследования). Ни в одном из исследований не сообщалось о неонатальной смертности или врожденных аномалиях у детей. Что касается материнских исходов, то не было четких доказательств различий между группами в отношении анемии у женщин, получавших регулярно препараты железа или препараты железа в комбинации с фолиевой кислотой (среднее ОР 1,22;  $p < 95\%$  от 0,84 до 1,80; 4 исследования). Женщины, получавшие препараты железа в интермиттирующем режиме, имели меньше побочных эффектов (среднее ОР 0,56;  $p < 95\%$  от 0,37 до 0,84; 11 исследований), чем те, кто получал препарат железа ежедневно. Авторы сделали вывод о положительном влиянии ферропрепаратов на организм матери независимо от частоты приема. Но для достоверного улучшения гематологических показателей и благоприятных исходов беременности необходим регулярный прием. Прерывистые схемы приема железа в комбинации с фолиевой кислотой связаны с меньшим количеством побочных эффектов. У женщин, получавших ежедневную ферротерапию, был повышен риск развития высокого уровня гемоглобина во II и III триместрах беременности, но вероятность развития легкой анемии в послеродовом периоде была ниже. Несмотря на ограниченность доказательств и низкое или очень низкое качество исследований, интермиттирующий прием препаратов железа может быть приемлемой альтернативой ежедневному приему ферропрепаратов среди тех беременных, которые не страдают хронической анемией и регулярно наблюдаются в женской консультации у врача акушера-гинеколога.

Л.В. Тютюнник и соавт. [25, 26] изучали вопросы терапии ЖДА во время беременности. Авторы сделали вывод, что все женщины на протяжении всего периода беременности должны получать 60 мг/сут элементарного железа для профилактики ЖДА. Целесообразно использовать пре-

параты, содержащие двухвалентное железо в форме таблеток с ретардированными свойствами: вследствие лучшей адсорбции в кишечнике они дают меньше побочных эффектов в сравнении с препаратами трехвалентного железа. Оптимальная суточная доза должна составлять 100–300 мг. Л.В. Тютюнник и соавт. [25] показали, что прием препарата железа сульфата способствует значимому улучшению гемограммы у беременных с ЖДА уже через 4 нед. после начала терапии. На фоне лечения препаратом железа сульфата в сравнении с ферропрепаратом трехвалентного железа гидроксида полимальтозата побочные эффекты были выявлены у 9,1% женщин против 39,6%, что показывает хорошую переносимость и создает оптимальные условия для большей приверженности лечению.

Иными словами, существенное значение имеют оптимальный выбор терапии и дифференцированный подход к назначению двухвалентного железа сульфата или двухвалентного железа сульфата в комбинации с фолиевой кислотой.

### **ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИОДЕ МЕНОПАУЗЫ. ЧТО НАЗНАЧИТЬ ДЛЯ ТЕРАПИИ?**

Пациентки в периоде перименопаузального перехода также часто сталкиваются с проблемой хронической анемии по причине наличия гинекологических патологий, ассоциированных с частыми маточными кровотечениями. У этих женщин проблема дефицита железа не менее значима и требует внимания со стороны гинекологов, которые рекомендуют и назначают терапию препаратами железа.

Известно, что на фоне приобретенной ЖДА у женщин старшей возрастной группы усугубляются имеющиеся хронические заболевания разных систем органов. Развитию анемии у этой группы женщин часто способствует нелеченая гинекологическая патология. Широко распространенные гинекологические патологии, такие как аденомиоз, патология эндометрия, миома матки с субмукозным расположением узла, неверифицированный рак эндометрия, сопровождаются патологическими маточными кровотечениями [10, 13, 14, 33]. Именно поэтому, с учетом того, что решения гинекологических проблем требует времени, а показания для назначения железосодержащих препаратов уже имеются, перед врачом-клиницистом встает непростой вопрос: какой оптимальный препарат и какую схему приема подобрать для получения значимого клинического результата.

Ряд других авторов отмечают необходимость назначения железа сульфата пациенткам в зрелом возрасте в периоде перименопаузального перехода при наличии гинекологических патологий с наличием хронической кровопотери.

Вышеуказанной возрастной группе женщин можно рекомендовать препарат двухвалентного железа сульфата с пролонгированным высвобождением. Для этой категории пациенток указанный препарат можно считать препаратом выбора. Очевидно, что ни один клиницист не станет назначать лекарственный препарат, будучи не осведомленным о механизме его действия, без учета особых групп пациенток, наличия и выраженности побочных действий и, конечно же, без ознакомления с доказательной базой в форме научных публикаций обзоров и научных статей. Грамотный подход специалиста к проблеме всегда выгодно характеризует его и повышает профессиональную репутацию. Поэтому обратимся к ряду исследований [2, 3, 13, 25, 26, 34] применения ретардированной формы

препарата двухвалентного железа сульфата, в которых получены достоверные данные о его хорошей усвояемости, переносимости и высокой клинической эффективности.

A. Firquet et al. [13] показали, что женщины в возрасте 40–55 лет в периоде перименопаузы рискуют столкнуться с проблемой ЖДА, риск которой с возрастом повышается. Наличие гинекологических проблем, в частности обильные маточные кровотечения, приобретающие характер аномальных, лишь усугубляют ситуацию, если пациентка не посещает гинеколога совсем. Кровотечение зачастую лечится как симптом, при этом клиническая картина анемии развивается стремительно. Возникающий дефицит железа длительно не диагностируется, тем самым оказывая сильное негативное влияние на качество жизни женщин. При обращении женщины к грамотному специалисту он без труда сможет поставить диагноз и назначить лечение. Среди доступных форм железа предпочтение отдается пероральной таблетированной форме двухвалентного железа сульфата с замедленным высвобождением, который хорошо переносится и обеспечивает хорошую приверженность, что является ключевым фактором для достижения клинического эффекта, особенно у возрастной категории пациенток, учитывающая частые хронические заболевания желудочно-кишечного тракта.

В инструкции к препарату Тардиферон® указано, что для лечения ЖДА необходимо принимать 1–2 таблетки (1 таблетка содержит железа сульфата 247,25 мг, что в пересчете на двухвалентное железо составляет 80 мг) в сутки, длительность курса — от 3 до 6 мес. в зависимости от степени истощения резерва железа [35]. В случае необходимости, в отсутствие адекватного контроля за терапией анемии, надо увеличить продолжительность приема препарата.

Важно упомянуть, что в клинической практике бивалентные соли железа используются чаще в сравнении с ферропрепаратами железа на основе полимальтозного комплекса по той причине, что именно препараты двухвалентного железа были рекомендованы к применению ВОЗ еще в 1989 г. [2, 3].

Группа исследователей из Англии и ряда других европейских стран [14, 34, 36] рассматривали пул исследований и изучали рекомендации по терапии тяжелых менструальных кровотечений, а также оценивали уровни железа и терапию ЖДА ферропрепаратами, описанные в этих работах, опубликованных в период с 2010 по 2020 г. Проведена оценка и проверка 55 работ из США и Европы, включавших клинические протоколы и руководства [14]. Двадцать две работы были включены в данный обзор. Рекомендации различались в зависимости от определения симптомов и критериев диагностики дефицита железа и хронической ЖДА. Принципиальный вопрос о выборе препарата был однозначно решен в пользу назначения перорального препарата двухвалентного железа сульфата в качестве первой линии лечения дефицита железа и хронической ЖДА у пациенток с обильными маточными кровотечениями, причина которых быстро не может быть устранена. В целом в заключение обзора был сделан вывод: необходима выработка единой точки зрения на критерии диагностики анемии и методы терапии. Ряд специалистов при постановке диагноза ЖДА незамедлительно назначали курсовое лечение двухвалентного железа сульфатом. Другие, не имея четкого руководства, привлекали множество смежных специалистов для диагностики и назначения терапии, тем самым затягивая состояние ЖДА. Таким

образом, необходимо разработать руководство по терапии ЖДА с обозначением конкретных препаратов для пациенток с хроническими кровопотерями, охватывающее все аспекты оказания помощи.

## РЕТАРДИРОВАННАЯ ФОРМА ДВУХВАЛЕНТНОГО ЖЕЛЕЗА — В ПРИОРИТЕТЕ

За последние годы появилось много научных работ по изучению и оценке эффективности препаратов железа для лечения ЖДА [10, 28, 35, 37–38]. Каждый год на мировом фармакологическом рынке можно наблюдать презентации новых лекарственных средств, содержащих железо в комбинации с другими активными компонентами. Сегодня мы наблюдаем явную тенденцию назначения пероральных форм двухвалентного железа и его комбинации с фолиевой кислотой, в частности препаратов линейки Тардиферон® [16, 35]. Это не случайно: данные препараты имеют хорошие доказанные фармакологические, фармакодинамические, клинические характеристики, они доступны по цене. В клинических исследованиях новая форма двухвалентного железа в комбинации с фолиевой кислотой показала надлежащий гематологический ответ по восполнению/поддержанию запасов железа (нормализация или сохранение уровней ферритина). Особенно актуально, что применение железа сульфата в комбинации с фолиевой кислотой позволяет организму адаптироваться к изменяющимся условиям всасывания во время беременности. Содержание фолиевой кислоты как активного вещества в составе препарата обеспечивает эффективный механизм действия, когда фолат выступает как кофермент в переносе ряда одноуглеродных групп, что вызывает биосинтез пуриновых нуклеотидов и дезокситимидиловой кислоты — неотъемлемых компонентов синтеза ДНК и РНК. Достаточное поступление фолатов необходимо для быстрого размножения и роста клеток всех тканей. Оценивая и характеризуя клиническую эффективность железа сульфата и фолиевой кислоты, можно сказать, что пероральная терапия железа сульфатом в комбинации с фолиевой кислотой создает оптимальные уровни гематологических показателей и поддерживает концентрацию фолиевой кислоты именно во время беременности. Таким образом, при наличии клинических показаний комбинация железа сульфата и фолиевой кислоты может применяться во время беременности [16].

С точки зрения фармакоэкономической оценки препарат двухвалентного железа (железа сульфат) с пролонгированным высвобождением активного вещества показал целесообразность применения для коррекции сидеропении и терапии ЖДА у пациенток с акушерско-гинекологической патологией, в том числе в периоде перименопаузального перехода, а комбинация железа сульфата с фолиевой кислотой будет оптимальной к назначению беременным женщинам.

Благоприятное соотношение клинической эффективности и безопасности, приемлемая стоимость препаратов, простая схема приема делают возможным поддержание высокой комплаентности пациенток и помогают в достижении клинически значимых результатов в терапии дефицита железа и хронической ЖДА у женщин разных возрастных групп с многообразием гинекологических патологий.

Широкий положительный спектр характеристик описываемого лекарственного средства с замедленным



высвобождением двухвалентного железа сульфата и его комбинации с фолиевой кислотой играет ключевую роль в рекомендациях по их назначению.

Назначая препарат двухвалентного железа (железа сульфат) с модифицированным высвобождением в комбинации с фолиевой кислотой беременным пациенткам, мы с достоверной вероятностью получим высокую терапевтическую эффективность и хорошую переносимость препарата, что позволяет рекомендовать именно этот препарат как препарат выбора для профилактики сидеропении при беременности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЖДА у беременных и у женщин в перименопаузе — значимая социальная и медицинская проблема. На сегодняшний день, несмотря на наличие разных проектов и клинических рекомендаций по ранней диагностике и профилактике анемии, значимого снижения заболеваемости ЖДА во всем мире не фиксируется. Представляется целесообразным создание государственного проекта по выявлению, терапии и профилактике сидеропении, ЖДА у беременных и у женщин в периоде перименопаузального перехода. Создание клинических рекомендаций по рутинному применению препаратов железа у беременных необходимо для снижения заболеваемости ЖДА среди будущих матерей, а также для повышения частоты благоприятных исходов беременностей у данной категории пациенток. Также важно сконцентрировать внимание на том, что профилактический прием двухвалентного железа с ретардированным высвобождением в комбинации с фолиевой кислотой во время беременности и лактационного периода способствует созданию у новорожденных более высоких запасов железа, предотвращая развитие дефицита железа и анемии у грудных детей.

Что касается женщин в периоде перименопаузального перехода, профилактика и лечение ЖДА у них не менее значимы. Эта проблема одна из основных в такой области, как гериатрия, учитывая, что анемия часто сопровождает женщин в пожилом возрасте. Помимо здорового образа жизни, рационального питания и достаточной физической активности в меру индивидуальных возможностей, профилактика дефицита железа — обязательный пункт стандартных терапевтических рекомендаций. Прием препаратов железа, безусловно, будет повышать качество жизни пациенток старшей возрастной группы. ▲

## Литература

- Ruel-Bergeron J.C., Stevens G.A., Sugimoto J.D. et al. Global Update and Trends of Hidden Hunger, 1995–2011: The Hidden Hunger Index. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143497. DOI: 10.1371/journal.pone.0143497.
- Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database On Anaemia. (Electronic resource.) URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf). (access date: 01.07.2022).
- The World Health Organization (WHO). Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/databases/vitamin-and-mineral-nutrition-information-system/data> (access date: 01.07.2022).
- Клинические рекомендации «Железодефицитная анемия». 2021–2022–2023 (09.09.2021). (Электронный ресурс.) URL: <http://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwy2y2skydhvgn4gk.pdf> (дата обращения: 01.07.2022).
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood*. 2019;133(1):30–39. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.
- Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med*. 2020;287(2):153–170. DOI: 10.1111/joim.13004.
- Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(4):355–361. DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361.
- UNICEF, United Nations. University, United Nations Children's Fund. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control: a Guide for Programme Managers. World Health Organization; 2001.
- Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармакоэкономический сравнительный анализ). *PMЖ*. 2018;2(1):29–33.
- Mirza F.G., Abdul-Kadir R., Breymann C. et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(9):727–736. DOI: 10.1080/17474086.2018.1502081.
- Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156000.
- Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Принципы современной терапии. *Медицинский совет*. 2015;(XX):58–63. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-XX-58-63.
- Firquet A., Kirschner W., Bitzer J. Forty to fifty-five-year-old women and iron deficiency: clinical considerations and quality of life. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(7):503–509.
- Mansour D., Hofmann A., Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther*. 2021;38(1):201–225. DOI: 10.1007/s12325-020-01564-y.
- Johnson S., Lang A., Sturm M., O'Brien S.H. Iron Deficiency without Anemia: A Common Yet Under-Recognized Diagnosis in Young Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):628–631. DOI: 10.1016/j.jpog.2016.05.009.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Гино-Тардиферон®. (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46) (дата обращения: 01.07.2022).
- Reddaiah V.P., Raj P.P., Ramachandran K. et al. Supplementary iron dose in pregnancy anemia prophylaxis. *Indian J Pediatr*. 1989;56(1):109–114. DOI: 10.1007/BF02749720.
- Achebe M.M., Gafer-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017;129(8):940–949. DOI: 10.1182/blood-2016-08-672246.
- King S.E., Yeh P.T., Rhee D.K. et al. Self-management of iron and folic acid supplementation during pre-pregnancy, pregnancy and postnatal periods: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021;6(5):e005531. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005531.
- Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
- Polish Gynecological Society Expert Group. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania preparatów żelaza (Tardyferon, Tardyferon-Fol) w położnictwie i ginekologii [Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of iron preparations (Tardyferon, Tardyferon-Fol) in obstetrics and gynaecology]. *Ginekol Pol*. 2013;84(1):72–74 (in Polish).
- Соколова М.Ю., Никонов А.П. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение Гино-Тардифероном. *Терапевтический архив*. 2003;78(7):87–89.
- Pavord S., Myers B., Robinson S. et al. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;156(5):588–600. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x.
- Demuth I.R., Martin A., Weissenborn A. Iron supplementation during pregnancy — a cross-sectional study undertaken in four German states. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):491. DOI: 10.1186/s12884-018-2130-5.
- Тютюнник В.Л., Балушкина А.А., Докуева Р.С.-Э. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности. *PMЖ. Мать и дитя*. 2013;21(1):22–25.
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Коррекция железодефицитной анемии у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:105–110.
- Goonewardene M., Shehata M., Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;26(1):3–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010.

28. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации: статистический сборник. М.; 2018.
29. Nielsen P., Kongi R., Fischer R. Efficacy of a prolonged release iron preparation in iron deficiency anaemia. In: Proceedings of the 16th Wonca European Conference. 2010.
30. Zaim M., Piselli L., Fioravanti P., Kanony-Truc C. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial. *Eur J Nutr.* 2012;51(2):221–229. DOI: 10.1007/s00394-011-0210-7.
31. Sanghvi T.G., Harvey P.W.J., Wainwright E. Maternal iron-folic acid supplementation programs: evidence of impact and implementation. *Food Nutr Bull.* 2010;31:S100–107. DOI: 10.1177/15648265100312S202.
32. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7(7):CD009997. DOI: 10.1002/14651858.CD009997.
33. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88> (access date: 01.07.2022).
34. Leary A., Barthe L., Clavel T. et al. Iron Pharmacokinetics in Women with Iron Deficiency Anaemia Following A Single Oral Dose of a Novel Formulation of Tardyferon (Prolonged Release Ferrous Sulphate). *Drug Res (Stuttg).* 2017;67(11):647–652. DOI: 10.1055/s-0043-113636.
35. Инструкция по медицинскому применению препарата Тардиферон® (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=49b438bb-9df9-4a79-8b07-89a5a4208c02](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49b438bb-9df9-4a79-8b07-89a5a4208c02) (дата обращения: 01.07.2022).
36. Coad J., Pedley K. Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2014;244:82–89.
37. Stoianova V. Tardyferon in obstetric and gynaecological practice. *Akush Ginecol (Sofia).* 2006;45(Suppl 3):76–77.
38. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности. *Лечебное дело.* 2016;3:4–14.
39. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц». Российское общество акушеров-гинекологов ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 2013. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.kamgov.ru/files/58195c5a740af1.38233436.pdf> (дата обращения: 01.07.2022).
11. Milman N., Taylor C.L., Merkel J., Brannon P.M. Iron status in pregnant women and women of reproductive age in Europe. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl 6):1655S–1662S. DOI: 10.3945/ajcn.117.156000.
12. Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anaemia in pregnant women. Principles of therapy today. *Meditsinskiy sovet — Medical Council.* 2015;(XX):58–63 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2015-XX-58-63.
13. Firquet A., Kirschner W., Bitzer J. Forty to fifty-five-year-old women and iron deficiency: clinical considerations and quality of life. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(7):503–509.
14. Mansour D., Hofmann A., Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021;38(1):201–225. DOI: 10.1007/s12325-020-01564-y.
15. Johnson S., Lang A., Sturm M., O'Brien S.H. Iron Deficiency without Anemia: A Common Yet Under-Recognized Diagnosis in Young Women with Heavy Menstrual Bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(6):628–631. DOI: 10.1016/j.jpaa.2016.05.009.
16. Instructions for the medical use of the drug Gyno-Tardyferon® (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46) (access date: 01.07.2022) (in Russ.).
17. Reddaiah V.P., Raj P.P., Ramachandran K. et al. Supplementary iron dose in pregnancy anemia prophylaxis. *Indian J Pediatr.* 1989;56(1):109–114. DOI: 10.1007/BF02749720.
18. Achebe M.M., Gafer-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood.* 2017;129(8):940–949. DOI: 10.1182/blood-2016-08-672246.
19. King S.E., Yeh P.T., Rhee D.K. et al. Self-management of iron and folic acid supplementation during pre-pregnancy, pregnancy and postnatal periods: a systematic review. *BMJ Glob Health.* 2021;6(5):e005531. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005531.
20. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;22;2015(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
21. Polish Gynecological Society Expert Group. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania preparatów żelaza (Tardyferon, Tardyferon-Fol) w położnictwie i ginekologii [Statement of the Polish Gynecological Society Expert Group on the use of iron preparations (Tardyferon, Tardyferon-Fol) in obstetrics and gynaecology]. *Ginekol Pol.* 2013;84(1):72–74 (in Polish).
22. Sokolova M.Yu., Nikonov A.P. Iron deficiency anemia in pregnant women and its treatment with Gino-Tardyferon. *Terapevticheskii arkhiv.* 2003;78(7):87–89 (in Russ.).
23. Pavord S., Myers B., Robinson S. et al. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2012;156(5):588–600. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x.
24. Demuth I.R., Martin A., Weissenborn A. Iron supplementation during pregnancy — a cross-sectional study undertaken in four German states. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):491. DOI: 10.1186/s12884-018-2130-5.
25. Tyutyunnik V.L., Balushkina A.A., Dokueva R.S.-E. Prevention and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2013;21(1):22–25 (in Russ.).
26. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I. Correction of iron deficiency anemia in pregnant women. *Obstetrics and gynecology.* 2018;8:105–110 (in Russ.).
27. Goonewardene M., Shehata M., Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012;26(1):3–24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010.
28. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation: Statistical compendium. М.; 2018 (in Russ.).
29. Nielsen P., Kongi R., Fischer R. Efficacy of a prolonged release iron preparation in iron deficiency anaemia. In: Proceedings of the 16th Wonca European Conference. 2010.
30. Zaim M., Piselli L., Fioravanti P., Kanony-Truc C. Efficacy and tolerability of a prolonged release ferrous sulphate formulation in iron deficiency anaemia: a non-inferiority controlled trial. *Eur J Nutr.* 2012;51(2):221–229. DOI: 10.1007/s00394-011-0210-7.
31. Sanghvi T.G., Harvey P.W.J., Wainwright E. Maternal iron-folic acid supplementation programs: evidence of impact and implementation. *Food Nutr Bull.* 2010;31:S100–107. DOI: 10.1177/15648265100312S202.

## References

1. Ruel-Bergeron J.C., Stevens G.A., Sugimoto J.D. et al. Global Update and Trends of Hidden Hunger, 1995–2011: The Hidden Hunger Index. *PLoS One.* 2015;10(12):e0143497. DOI: 10.1371/journal.pone.0143497.
2. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database On Anaemia. (Electronic resource.) URL: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf). (access date: 01.07.2022).
3. The World Health Organization (WHO). Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VMNIS). (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/databases/vitamin-and-mineral-nutrition-information-system/data> (access date: 01.07.2022).
4. Clinical guidelines "Iron deficiency anemia". 2021–2022–2023 (09.09.2021). (Electronic resource.) URL: <http://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/81b/hmct9ew0cod31zwygy2y2skydhvgcn4gk.pdf> (access date: 01.07.2022) (in Russ.).
5. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30–39. DOI: 10.1182/blood-2018-05-815944.
6. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153–170. DOI: 10.1111/joim.13004.
7. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Clinical oncology.* 2015;8(4):355–361 (in Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2015-8-4-355-361.
8. UNICEF, United Nations. University, United Nations Children's Fund. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control: a Guide for Programme Managers. World Health Organization; 2001.
9. Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Correction of iron deficiency anemia in patients with obstetric and gynecological pathology (pharmacoeconomic comparative analysis). *RMJ.* 2018;2(1):29–33 (in Russ.).
10. Mirza F.G., Abdul-Kadir R., Breyman C. et al. Impact and management of iron deficiency and iron deficiency anemia in women's health. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(9):727–736. DOI: 10.1080/17474086.2018.1502081.

32. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7(7):CD009997. DOI: 10.1002/14651858.CD009997.
33. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88> (access date: 01.07.2022).
34. Leary A., Barthe L., Clavel T. et al. Iron Pharmacokinetics in Women with Iron Deficiency Anaemia Following A Single Oral Dose of a Novel Formulation of Tardyferon (Prolonged Release Ferrous Sulphate). *Drug Res (Stuttg).* 2017;67(11):647–652. DOI: 10.1055/s-0043-113636.
35. Instructions for the medical use of the drug Tardyferon® (Electronic resource.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=49b438bb-9df9-4a79-8b07-89a5a4208c02](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=49b438bb-9df9-4a79-8b07-89a5a4208c02) (access date: 01.07.2022) (in Russ.).
36. Coad J., Pedley K. Iron deficiency and iron deficiency anemia in women. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2014;244:82–89.
37. Stoianova V. Tardyferon in obstetric and gynaecological practice. *Akush Ginecol (Sofia).* 2006;45(Suppl 3):76–77.
38. Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia: prevention and treatment during pregnancy. *Lechebnoye delo.* 2016;3:4–14 (in Russ.).
39. Federal clinical guidelines. Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists FGBU "Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after A.I. IN AND. Kulakov" of the Ministry of Health of Russia. 2013. (Electronic resource.) URL: <https://www.kamgov.ru/files/58195c5a740af1.38233436.pdf> (access date: 01.07.2022) (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

**Контактная информация:** Маркова Элеонора Александровна, e-mail: [markova.eleonora@mail.ru](mailto:markova.eleonora@mail.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 05.07.2022.

Поступила после рецензирования 28.07.2022.

Принята в печать 22.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

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

**Eleonora A. Markova** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9491-9303.

**Contact information:** Eleonora A. Markova, e-mail: [markova.eleonora@mail.ru](mailto:markova.eleonora@mail.ru).

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

**There is no conflict of interests.**

Received 05.07.2022.

Revised 28.07.2022.

Accepted 22.08.2022.

**ТардиФерон®** ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА!  
Железа сульфат

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ У БЕРЕМЕННЫХ\*  
Железа сульфат + Фолиевая кислота

**Гино-ТардиФерон®**  
Железа сульфат + Фолиевая кислота



Выбор для обеспечения комплаенса<sup>3</sup>

Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская набережная, 15. Тел.: +7 (495) 789-95-33, Факс: +7 (495) 789-95-34, e-mail: [info.pfrussia@pierre-fabre.com](mailto:info.pfrussia@pierre-fabre.com), [www.pierre-fabre.com/ru-ru](http://www.pierre-fabre.com/ru-ru) Информация только для медицинских работников

1. Инструкция по применению ТардиФерон®. Регистрационный номер ЛП-№(000332)-(P-RU).
  2. Инструкция по медицинскому применению препарата Гино-ТардиФерон® ЛС-000300.
  3. Palacios S. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Sci World J* 2012, Article ID 846824. 4. Патент № 2414211. \*Приём препарата рекомендован со 2 триместра беременности
- Торговое название:** ТардиФерон®. **МНН:** железа сульфат. **Показания:** лечение железодефицитной анемии (ЖДА); профилактика железодефицитных состояний (ЖДС) в период беременности при недостаточном поступлении железа с пищей. **Противопоказания:** повышенное содержание железа в организме, повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Способ применения:** для взрослых и детей старше 6 лет. Внутрь перед едой или во время еды. Лечение ЖДА: 1-2 табл. в сутки. Профилактика ЖДС в период беременности: по 1 табл. 1 раз в сутки или 1 раз в 2 суток с 4 месяца беременности. **Побочное действие:** запор, диарея, вздутие живота, изменение цвета кала, тошнота. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. ЛП-№(000332)-(P-RU).
- Торговое наименование:** Гино-ТардиФерон®. **МНН:** Железа сульфат + Фолиевая кислота. **Показания:** профилактика сочетанного дефицита железа и фолиевой кислоты в период беременности. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов состава; любая форма анемии, обусловленная не дефицитом железа; нарушенный метаболизм железа; непереносимость железа; тяжелые заболевания печени и почек; детский возраст до 18 лет. **Способ применения:** 1 табл. внутрь ежедневно или через день на протяжении двух последних триместров беременности. **Побочное действие:** запор, диарея, вздутие живота, боль в животе, изменение цвета кала, тошнота. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. ЛС-000300. 3-PFM-TAR-MAR-2022. РЕКЛАМА

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-209-214

## Современные тенденции хирургического лечения бесплодия, ассоциированного с синдромом поликистозных яичников

И.И. Гришин, Т.Г. Чирвон, О.Р. Огеде

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

### РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — распространенное эндокринное заболевание и одна из ведущих причин ановуляции у женщин репродуктивного возраста. Хирургические методы лечения бесплодия у пациенток с СПЯ давно вошли в клиническую практику и, как правило, рассматриваются в качестве второй линии лечения после медикаментозной терапии. В последние годы актуально сравнение различных хирургических подходов, их влияния на овариальную функцию и развитие спаечного процесса. В статье рассмотрены основные подходы к хирургическому лечению СПЯ у разных групп пациенток и ключевые результаты наиболее значимых исследований в этой области. При соблюдении критериев отбора пациенток хирургическое лечение СПЯ представляется экономически оправданной лечебной опцией, эффективность которой сопоставима с таковой при индукции овуляции гонадотропинами. Одной из предпочтительных малоинвазивных методик является лапароскопический дреллинг яичников. Этот метод показан пациенткам, имеющим другие показания к лапароскопии, при высоком риске синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности, а также при наличии противопоказаний к многоплодной беременности. В то же время отмечено, что до сих пор не оптимизированы единые схемы и стандарты хирургического лечения СПЯ. Их исходы до конца не изучены и остаются предметом дискуссий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лапароскопический дреллинг яичников, синдром поликистозных яичников, синдром гиперстимуляции яичников, ановуляция, бесплодие, спайки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гришин И.И., Чирвон Т.Г., Огеде О.Р. Современные тенденции хирургического лечения бесплодия, ассоциированного с синдромом поликистозных яичников. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(3):209–214. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-209-214.

## Current trends in surgical treatment for infertility associated with polycystic ovary syndrome

I.I. Grishin, T.G. Chirvon, O.R. Ogede

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder and one of the main causes of anovulation in women of childbearing age. Surgical procedures for infertility treatment in women with PCOS have been used in clinical practice for a long time. As a rule, they are considered as a second-line therapy after the first-line pharmacological treatment. Since recently the focus has shifted to the comparison of different types of surgical treatment techniques, their effects on the ovarian function, and the development of adhesions. The article reviews the most common surgical options for PCOS treatment in various patient groups and the key results obtained in the top importance studies undertaken in this area. Surgical treatment of PCOS in properly selected patients seems to be a cost-effective therapeutic option that has comparable success rates to ovulation induction with gonadotropins. Laparoscopic ovarian drilling is one of the preferable minimally invasive techniques. This procedure is recommended for patients who have other indications for laparoscopy, or if there is a high risk of ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancy, or if there are contraindications to multiple pregnancy. At the same time, it is emphasized that the uniform regimens and standards of PCOS surgical treatment have not been optimized so far. Their outcomes are understudied and the issue is still open for discussion.

**KEYWORDS:** laparoscopic ovarian drilling, polycystic ovary syndrome, ovarian hyperstimulation syndrome, anovulation, infertility, adhesions.

**FOR CITATION:** Grishin I.I., Chirvon T.G., Ogede O.R. Current trends in surgical treatment for infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(3):209–214 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-209-214.

### ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — распространенное эндокринное заболевание у женщин и основная причина ановуляторного бесплодия. Диагностические критерии СПЯ включают: хроническую олиго- или ановуляцию, биохимические и/или клинические признаки гиперандрогении и наличие поликистозно-измененных яичников по данным УЗИ [1–3].

По данным Национального института здравоохранения (NIH) США, распространенность СПЯ в общей популя-

ции женщин репродуктивного возраста составляет 8–15% [4]. В Европе, по данным литературы, СПЯ регистрируется у 7–16% женщин [5, 6]. В России распространенность СПЯ составляет 8–21% [4].

В структуре женского бесплодия на долю СПЯ приходится около 5–10% случаев. Ключевой целью лечения данной группы пациенток является восстановление овуляции. Поэтапный подход к лечению бесплодия при СПЯ позволяет достичь состоявшейся беременности и живорождения у большинства пациенток. Первичный подход к лече-

нию бесплодия на фоне СПЯ заключается в модификации образа жизни и, при необходимости, терапии, направленной на снижение веса. Медикаментозная терапия первой линии представлена пероральными индукторами овуляции [7]. В первую очередь к ним относится кломифена цитрат (КЦ) — селективный модулятор рецепторов эстрогена, 6-месячная терапия которым приводит к следующим показателями эффективности: частота овуляции до 49% и частота наступления беременности до 30%. Надо отметить, что на фоне терапии КЦ риск многоплодной беременности повышается на 8% [8, 9].

Другим пероральным препаратом первого ряда является летрозол — ингибитор ароматазы. Все больше авторов рекомендуют применение летрозола для стимуляции процесса овуляции. Частота наступления овуляции через 6 мес. терапии составляет 61,7% для летрозола против 48,3% для КЦ ( $p < 0,0001$ ), а коэффициент живорождения составляет 27,5% и 19,2% для летрозола и КЦ соответственно ( $p = 0,007$ ). Интересным представляется факт того, что у пациенток с высоким индексом массы тела (ИМТ) и длительным бесплодием частота живорождения выше на 44% при приеме летрозола, чем при приеме КЦ [8, 10].

Для женщин с резистентностью или неэффективностью (отсутствие беременности после 4–6 овуляторных циклов) терапии первой линии препаратами КЦ и летрозолом Агентство медицинских исследований и качества (AHRQ) США и Национальный институт здравоохранения и клинических исследований (NICE) Великобритании рекомендуют несколько вариантов второй линии лечения. В зависимости от клинической картины и предпочтений пациентки могут быть проведены лапароскопический дреллинг яичников (ЛДЯ), комбинированное лечение КЦ и метформинном, если последнее не использовалось в качестве терапии первой линии, или терапия гонадотропинами [11, 12].

Во время введения гонадотропинов при СПЯ существует высокий риск развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и многоплодной беременности, тогда как риск многоплодной беременности после ЛДЯ не отличается от общепопуляционного и значительно ниже, чем при стимуляции гонадотропинами. ЛДЯ может быть предпочтителен при наличии других показаний к лапароскопии, при высоком риске наступления СГЯ и многоплодной беременности, а также при наличии противопоказаний к многоплодной беременности. Таким образом, ЛДЯ может рассматриваться в качестве альтернативы терапии гонадотропинами для стимуляции нормальных овуляторных циклов. При неэффективности всех вышеперечисленных методов рекомендовано переходить к третьей линии терапии — экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО) [3, 4, 13].

## Лапароскопический дреллинг яичников: методики и эффективность

На сегодняшний день наиболее широко распространенным хирургическим методом лечения бесплодия при СПЯ является ЛДЯ. Однако стоит помнить, что помимо ЛДЯ существует ряд других методов, применяющихся с этой целью: каутеризация, демедуляция, лазерный дреллинг, трансвагинальная лазерная вапоризация яичников и клиновидная резекция [14, 15].

Почти четыре десятилетия назад группа ученых во главе с Н. Gjönpaess впервые опубликовала данные об использовании монополярного электрода для ЛДЯ: ча-

стота восстановления овуляции составила 92%, частота наступления беременности — 58%. Эта методика была предложена в качестве менее инвазивной альтернативы двусторонней клиновидной резекции яичников. Однако до сих пор отсутствует точное понимание механизма действия дреллинга яичников и не определен оптимальный по эффективности и экономическим показателям хирургический метод лечения бесплодия на фоне СПЯ [16]. По данным литературы, наиболее вероятным механизмом действия дреллинга яичников является механическое разрушение фолликулов и части стромы яичников, вызывающее снижение уровня андрогенов и ингибина в сыворотке крови, что приводит к повышению уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и восстановлению овуляторной функции. Также считается, что ЛДЯ может увеличивать кровоток в яичниках, обеспечивая высокую доставку гонадотропинов и факторов роста. В некоторых исследованиях продемонстрировано улучшение чувствительности к инсулину после процедуры ЛДЯ [17–21].

Распространенной техникой выполнения ЛДЯ является использование монополярной электрокоагуляции (диатермокоагуляции) или лазера с сопоставимыми результатами [22–25].

Обычно проводят 3–8 диатермических проколов каждого яичника с подведением энергии 600–800 Дж, экспозиция в каждой точке составляет 2–4 с. В 74% случаев это приводит к восстановлению нормальной овуляции через 3–6 мес. после процедуры. Увеличение количества проколов  $> 8$ , по некоторым данным, повышает вероятность развития послеоперационных тазовых спаек и снижает овариальный резерв [26, 27].

В работе Н. Fernandez et al. [15] приведены данные различных исследований количества проколов в диапазоне от 3 до 25 в каждом яичнике. Показано, что увеличение числа проколов прямо пропорционально уменьшению овариального резерва и снижению репродуктивной функции.

В 2017 г. S.A. Amer et al. [28] провели метаанализ, в котором сравнивали подгруппы, где пациенткам выполнялось по 3–6 или по 7–10 проколов в каждом яичнике с фиксированной мощностью монополярного тока 30 Вт и экспозицией 5 с на каждый прокол; результаты метаанализа позволили сделать вывод, что энергия 450–900 Дж, подводимая через 3–6 проколов, дает статистически наиболее значимые результаты по восстановлению овуляции. При этом протокол применения тепловой энергии 300 Дж, подводимой через 2 прокола, оказался неэффективным и показал плохие результаты. Также авторы пришли к выводу, что выполнение  $\geq 7$  проколов в яичнике и воздействие энергией  $> 1000$  Дж может приводить к деструкции тканей яичника. Наиболее благоприятные исходы ЛДЯ достигались в результате выполнения 4 проколов в каждом яичнике с использованием мощности 30 Вт с экспозицией 5 с на каждый прокол (суммарная доза энергетического воздействия составляла 600 Дж на каждый яичник) [28]. При этом ряд авторов придерживаются мнения о том, что количество проколов или насечек должно быть адаптировано индивидуально для каждой пациентки в зависимости от размеров яичника [5, 16, 20, 29].

Позже были описаны другие минимально инвазивные методы ЛДЯ. Некоторые авторы предлагают проводить ЛДЯ с использованием биполярной коагуляции как потенциально более безопасного метода по сравнению с монополярной энергией. Другие ученые описали технику ми-

кролапароскопического дреллинга яичников под местной анестезией, которая позволяет проводить лечение в амбулаторном формате без применения общей анестезии. Фертилоскопия (трансвагинальная гидролапароскопия) также была описана как метод, дающий результаты, сопоставимые с ЛДЯ [12, 30].

В многочисленных исследованиях продемонстрировано применение лазера для ЛДЯ, при этом были получены противоречивые результаты по сравнению с результатами применения монополярной иглы. Следует отметить, что монополярный электрод обладает режуще-гемостатическим эффектом. Его применение позволяет избежать смены инструмента во время операции. Однако монополярный режим является самым опасным в плане повреждения соседних органов. При его использовании весь организм человека становится проводником в отличие от использования лазера или биполярной энергии, относительно безопасных для окружающих тканей. Ряд авторов подчеркивают менее травматичное воздействие биполярной энергии на яичник [31].

В.Р. Юсубова и соавт. [11] приводят данные о том, что электрокаутеризация изолированным монополярным электродом и биполярным электродом дает сопоставимые результаты. По мнению M.L. Hendriks et al. [32], CO<sub>2</sub>-лазер является наиболее предпочтительным видом энергии для процедуры ЛДЯ. Он имеет малую глубину проникновения одного импульса, при его использовании практически отсутствует карбонизация и ожоговая реакция тканей, что предотвращает формирование грубых рубцов. E. Posadzka et al. [29] в своей работе доказали, что плазменная энергия и CO<sub>2</sub>-лазер обуславливают минимально деструктивные изменения в ткани яичника по сравнению с биполярной коагуляцией.

В 2016 г. Э.С. Гаджаниян и соавт. [23] провели сравнительную оценку лазерного и монополярного дреллинга яичников при хирургическом лечении женщин с СПЯ. В общей сложности 60 пациенток с СПЯ были разделены на две группы: в 1-й группе проводился ЛДЯ при помощи гольмиевого лазера, во 2-й группе выполнялась лапароскопическая каутеризация яичников с помощью игольчатого монополярного электрода. Результаты, полученные в ходе исследования, показали, что лапароскопическая каутеризация яичников с помощью игольчатого электрода, в отличие от лазерного дреллинга, приводит к более грубым изменениям ткани яичника, что отрицательно сказывается на репродуктивном потенциале женщины.

В проспективном исследовании P. Giampaolino et al. [12] с участием 246 женщин с СПЯ проводилась сравнительная оценка ЛДЯ и трансвагинальной гидролапароскопии (ТВГ). Период послеоперационного наблюдения составил 6 мес. Согласно полученным данным послеоперационный спаечный процесс в малом тазу развился у 15 (15,5%) и 73 (70,2%) пациенток в группах ТВГ и ЛДЯ соответственно. Авторы пришли к выводу, что дреллинг яичников с помощью ТВГ может снизить риск образования спаек и использоваться как безопасный и эффективный альтернативный вариант хирургического лечения.

По данным исследования на тему дреллинга яичников у пациенток с СПЯ E. Debras et al. [33] сделали вывод, что ЛДЯ приводит к спонтанному восстановлению фертильности у 20–64% женщин, которые ранее были бесплодны по причине ановуляции и не ответили должным образом на терапию КЦ.

На эффективность дреллинга яичников могут оказывать влияние различные факторы. Более высокая вероятность успеха отмечается у пациенток с повышенными концентрациями лютеинизирующего гормона (ЛГ) >10 МЕ/л и длительностью бесплодия <3 лет. Однако стоит учитывать и влияние других факторов, таких как отклонение ИМТ от нормы, инсулинорезистентность, уровень тестостерона и наличие сопутствующих заболеваний.

Особый интерес представляют изменения уровня гормонов после хирургического лечения СПЯ. В ряде исследований показано, что уровень тестостерона и ЛГ в сыворотке крови значительно снижается после дреллинга яичников, а при исследовании уровня дегидроэпиандростерон-сульфата в сыворотке крови не было обнаружено никаких изменений после операции [34]. Исследование, проведенное S.A. Amer et al. [28], показало, что соотношение ЛГ и ФСГ, средние уровни ЛГ, тестостерона и индекс свободных андрогенов в сыворотке крови значительно снижались после ЛДЯ. В других работах установлено, что уровень ФСГ повышается после операции, что приводит к снижению соотношения ЛГ и ФСГ [10, 35]. I. Lebbi et al. [36] показали, что эффект ЛДЯ у женщин с СПЯ в виде нормализации сывороточных уровней андрогенов и ЛГ сохранялся в течение 18–20 лет.

В последние годы многочисленные исследования направлены на определение частоты возникновения спаечного процесса при различных вариантах хирургического лечения СПЯ. Несмотря на минимальную инвазивность, в ряде случаев ЛДЯ приводит к возникновению послеоперационных спаек в малом тазу [37].

Частота возникновения спаечного процесса сильно различается в зависимости от опыта хирурга и техники. Спайки могут быть вызваны кровотечением с поверхности яичника или преждевременным контактом между яичником и кишечником после коагуляции. После ЛДЯ послеоперационные спайки в малом тазу выявляются примерно у 10% обследуемых, однако при использовании абдоминального лаважа частота снижается до 6% [38].

Систематический Кокрейновский обзор, включающий 25 рандомизированных контролируемых исследований с участием женщин с СПЯ-ассоциированным бесплодием и резистентностью к КЦ, не выявил значимой разницы в частоте наступления клинической беременности, живорождения или прерывания беременности при сравнении ЛДЯ с другими видами лечения. Таким образом, снижение частоты многоплодной беременности и СГЯ у женщин, перенесших ЛДЯ, делает этот метод более предпочтительным в этих группах риска [39].

Целью хирургического лечения СПЯ должно быть удаление стромы с минимальным повреждением поверхности и быстрым купированием кровотечения из капсулы яичника, чтобы свести к минимуму риск образования спаек. В связи с этим необходимо выполнять минимальное эффективное количество проколов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Отдельно стоит сказать, что по результативности ЛДЯ не превосходит стимуляцию овуляции КЦ или летрозолом в качестве первой линии терапии для лечения женщин с СПЯ. Кроме того, нет статистически значимой разницы в частоте наступления беременности и живорождения у женщин, перенесших ЛДЯ, и у женщин после 6 циклов

стимуляции КЦ в качестве первой линии лечения при ан-овуляторном бесплодии. Но для женщин, не способных забеременеть после 6–9 циклов терапии КЦ, ЛДЯ является лучшим выбором для индукции овуляторных циклов с более высокой частотой наступления беременности. Суть различия заключается в том, что дреллинг яичников позволяет избежать периферических антиэстрогенных эффектов КЦ как на эндометрий, так и цервикальную слизь, а также гиперсекреции ЛГ, ведущей к преждевременной лютеинизации в ответ на КЦ, ответственной за ее неэффективность [1, 3, 19, 39].

В нескольких исследованиях сообщалось о том, что дреллинг яичников до применения вспомогательных репродуктивных технологий полезен для снижения риска СГЯ тяжелой степени и увеличения частоты живорождения у женщин, которым ранее отменили циклы ЭКО из-за риска СГЯ или которые страдали от СГЯ во время предыдущих попыток. Это открытие может быть связано со снижением скорости кровотока в яичниках и концентрации фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке после ЛДЯ [30, 40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тактика лечения бесплодия при СПЯ должна определяться в зависимости от возраста женщины, ее репродуктивных планов, метаболических нарушений и риска осложнений.

Многочисленные исследования подтверждают эффективность ЛДЯ в качестве терапии второй линии у пациенток с СПЯ, особенно у пациенток с резистентностью к КЦ. Основные его преимущества заключаются в более коротком интервале от начала лечения до наступления беременности и меньшей потребности в препаратах для индукции овуляции. Другими преимуществами этой техники являются относительный комфорт, экономичность и возможность хирургического лечения сопутствующей патологии. Применение лапароскопии позволяет провести одномоментную диагностику причин бесплодия. ЛДЯ применяется не с целью решения проблем, напрямую не связанных с бесплодием, а именно для коррекции нерегулярного менструального цикла или гиперандрогении.

Хирургическое лечение СПЯ у правильно отобранных пациенток является экономически оправданным терапевтическим вариантом, который сравним по показателям успеха с индукцией овуляции гонадотропинами при лечении бесплодия, без какого-либо дополнительного риска многоплодной беременности и СГЯ, связанного с лечением.

В результате анализа многочисленных исследований современных хирургических методов лечения СПЯ и изменения функциональной активности яичников после операций с использованием различных подходов, а также видов электрического и безэлектрического воздействия показано, что до сих пор не оптимизированы единые схемы и стандарты хирургического лечения СПЯ. Исходы тех или иных применяемых техник до конца не изучены и остаются предметом дискуссий в медицинском сообществе.

## Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы. *Проблемы эндокринологии*. 2010;56(4):3–8. DOI: 10.14341/probl20105643-8.

2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А. и др. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). *Клинические рекомендации (протокол лечения)*. 2015.

3. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Monash University. 2018. (Electronic resource.) URL: [https://www.monash.edu/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_Evidence-Based-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf) (access date: 08.02.2022).

4. Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258_2) (дата обращения: 07.02.2022).

5. Chitra T., Papa D., Sinha P., Nandeesh H. Laparoscopic ovarian drilling reduces serum homocysteine levels in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;221:135–138. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.048.

6. Neven A.C.H., Laven J., Teede H.J., Boyle J.A. A summary on polycystic ovary syndrome: diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018;36(1):5–12. DOI: 10.1055/s-0038-1668085.

7. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–4592. DOI: 10.1210/jc.2013-2350.

8. Mitra S., Nayak P.K., Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):40–48. DOI: 10.4103/0976-9668.149076.

9. Darwish A.M., Kamel M.A., Othman E.R. et al. Laparoscopic ovarian drilling-plus: a one-stop management approach for PCO-associated infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(11):4771–4777. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20174985.

10. Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(3):116–129. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129.

11. Юсубова В.Р. Лапароскопический дреллинг яичников: «за» и «против». *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4(2):68–72. DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-68-72.

12. Giampaolino P., Morra I., Tommaselli G.A. et al. Post-operative ovarian adhesion formation after ovarian drilling: a randomized study comparing conventional laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(4):791–796. DOI: 10.1007/s00404-016-4146-2.

13. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandaraki E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1–29. DOI: 10.1530/EJE-14-0253.

14. Lepine S., Jo J., Metwally M., Cheong Y.C. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD009526. DOI: 10.1002/14651858.CD009526.pub2.

15. Fernandez H., Morin-Surruca M., Torre A. et al. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(6):556–568. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.03.013.

16. Gjønnæss H., Norman N. Endocrine effects of ovarian electrocautery in patients with polycystic ovarian disease. *Obstet Gynaecol*. 1987;94(8):779–783. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb03726.x.

17. Медведева И.Н., Хурасева А.Б., Святченко К.С., Бирюкова Т.А. Роль лапароскопических методов в восстановлении репродуктивного здоровья женщин с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;4(11):30–34. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.030-034.

18. Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;5:35–41. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-35-41.

19. Bordewijk E.M., Ng K.Y.B., Rakic L. et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2):CD001122. DOI: 10.1002/14651858.CD001122.pub5.

20. Овчаренко Д.В. Выбор метода хирургического лечения бесплодия при синдроме поликистозных яичников: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2021.

21. Helmy M., Saleh S., El-Khouly N. et al. Transvaginal needle versus laparoscopic ovarian drilling in drug-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled study. *Menoufia Med J*. 2019;32(2):436–440. DOI: 10.4103/mmj.mmj\_651\_17.

22. Lizneva D., Suturina L., Walker W. et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.

23. Гаджанян Э.С., Ищенко А.И., Зуев В.М. и др. Сравнительная оценка лазерного дрелинга яичников при хирургическом лечении женщин с синдромом поликистозных яичников. *Сеченовский вестник*. 2016;4(26):46–52.

24. Campbell I.W., Howlett H., Holman R.R., Bailey C.J. Metformin. 60 years of clinical experience. *Br J Diabetes*. 2017;17:167–169. DOI: 10.15277/bjd.2017.154.

25. Гасымова Д.М. Овариальный резерв и фертильность после urgentных операций на яичниках: дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2018.

26. Peters A., Rindos N.B., Lee T. Hemostasis during ovarian cystectomy: systematic review of the impact of suturing versus surgical energy on ovarian function. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(2):235–246. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.12.009.

27. Сапрыкина Л.В., Гульшин В.А. Возможности контроля овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне терапии. *ПМЖ*. 2018;5(1):29–32.

28. Amer S.A., Shamy T.E., James C. et al. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis. *Reproduction*. 2017;154(1):R13–R21. DOI: 10.1530/REP-17-0063.

29. Posadzka E., Nocuń A., Jach R. et al. Assessment of ovarian reserve in patients with ovarian endometriosis following laparoscopic enucleation of a cyst accompanied by CO<sub>2</sub> laser ablation or electroablation. *Przegl Lek*. 2016;73(1):6–10. PMID: 27120941.

30. Paul C., Laganà A.S., Maniglio P. et al. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):431–438. DOI: 10.3109/09513590.2016.1144741.

31. Laganà A.S., Rossetti P., Sapia F. et al. Evidence-based and patient-oriented inositol treatment in polycystic ovary syndrome: changing the perspective of the disease. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(1):e43695. DOI: 10.5812/ijem.43695.

32. Hendriks M.L., König T., Korsen T. et al. Short-term changes in hormonal profiles after laparoscopic ovarian laser evaporation compared with diagnostic laparoscopy for PCOS. *Hum Reprod*. 2014;29(11):2544–2552. DOI: 10.1093/humrep/deu237.

33. Debras E., Fernandez H., Neveu M.E. et al. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;4:100093. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100093.

34. Ferraretti A.P., Gianaroli L., Magli M.C. et al. Transvaginal ovarian drilling: a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001;76(4):812–816. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02001-5.

35. Giampaolino P., De Rosa N., Della Corte L. et al. Operative transvaginal hydrolaparoscopy improve ovulation rate after clomiphene failure in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):32–35. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02001-5.

36. Lebbi I., Ben Temime R., Fadhlou A. et al. Ovarian drilling in PCOS: is it really useful? *Front Surg*. 2015;2:30. DOI: 10.3389/fsurg.2015.00030.

37. Mercurio F., Mercurio A., Di Spiezio Sardo A. et al. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1229–1233. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.009.

38. Legro R.S., Dodson W.C., Kunselman A.R. et al. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(7):2658–2666. DOI: 10.1210/jc.2016-1659.

39. Zhang J., Tang L., Kong L. et al. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD008583. DOI: 10.1002/14651858.CD008583.pub3.

40. Zhang J., Zhou K., Luo X. et al. Variation of Laparoscopic Ovarian Drilling for Clomiphene Citrate-resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Infertility: A Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(5):1048–1058. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.06.022.

## References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Chebotnikova T.V. et al. The prevalence and clinical features of polycystic ovary syndrome in a Moscow population. *Problemy Endokrinologii*. 2010;56(4):3–8 (in Russ.).

2. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Gasparyan S.A. et al. Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment). *Clinical recommendations (treatment protocol)*. 2015 (in Russ.).

3. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Monash University*. 2018. (Electronic resource.) URL: [https://www.monash.edu/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/1412644/PCOS\\_Evidence-Based-Guidelines\\_20181009.pdf](https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf) (access date: 08.02.2022).

4. Clinical recommendations. Polycystic ovary syndrome. 2021. (Electronic resource.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258_2) (access date: 07.02.2022 (in Russ.)).

5. Chitra T., Papa D., Sinha P., Nandeesh H. Laparoscopic ovarian drilling reduces serum homocysteine levels in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;221:135–138. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.048.

6. Neven A.C.H., Laven J., Teede H.J., Boyle J.A. A summary on polycystic ovary syndrome: diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines. *Semin Reprod Med*. 2018;36(1):5–12. DOI: 10.1055/s-0038-1668085.

7. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–4592. DOI: 10.1210/jc.2013-2350.

8. Mitra S., Nayak P.K., Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sci Biol Med*. 2015;6(1):40–48. DOI: 10.4103/0976-9668.149076.

9. Darwish A.M., Kamel M.A., Othman E.R. et al. Laparoscopic ovarian drilling-plus: a one-stop management approach for PCO-associated infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017;6(11):4771–4777. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20174985.

10. Sosnova E.A. Polycystic ovary syndrome. *Archiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2016;3(3):116–129 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129.

11. Yusubova V.R. Laparoscopic ovarian drilling pros and cons. *Archiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2017;4(2):68–72 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2017-4-2-68-72.

12. Giampaolino P., Morra I., Tommaselli G.A. et al. Post-operative ovarian adhesion formation after ovarian drilling: a randomized study comparing conventional laparoscopy and transvaginal hydrolaparoscopy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(4):791–796. DOI: 10.1007/s00404-016-4146-2.

13. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(4):P1–29. DOI: 10.1530/EJE-14-0253.

14. Lepine S., Jo J., Metwally M., Cheong Y.C. Ovarian surgery for symptom relief in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD009526. DOI: 10.1002/14651858.CD009526.pub2.

15. Fernandez H., Morin-Surruca M., Torre A. et al. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(6):556–568. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.03.013.

16. Gjønnaess H., Norman N. Endocrine effects of ovarian electrocautery in patients with polycystic ovarian disease. *Obstet Gynaecol*. 1987;94(8):779–783. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1987.tb03726.x.

17. Medvedeva I.N., Khuraseva A.B., Svyatchenko K.S., Biryukova T.A. Laparoscopy for the recovery of reproductive health in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017;11(4):30–34 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.030-034.

18. Lapina I.A., Ozolinyā L.A., Dobrokhotova Yu.E. et al. Complex assessment of the effect of glycosaminoglycans on the system of haemostasis in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019;18(5):35–41 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-5-35-41.

19. Bordewijk E.M., Ng K.Y.B., Rakic L. et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2):CD001122. DOI: 10.1002/14651858.CD001122.pub5.



20. Ovcharenko D.V. Choice of method of surgical treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: thesis. M.; 2021 (in Russ.).
21. Helmy M., Saleh S., El-Khouly N. et al. Transvaginal needle versus laparoscopic ovarian drilling in drug-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled study. *Menoufia Med J.* 2019;32(2):436–440. DOI: 10.4103/mmj.mmj\_651\_17.
22. Lizneva D., Sutturina L., Walker W. et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6–15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
23. Gadzhanyan E.S., Ishchenko A.I., Zuev V.M. et al. Comparative analysis of laser ovarian drilling in surgical management of polycystic ovarian syndrome. *Sechenovskiy vestnik.* 2016;4(26):46–52 (in Russ.).
24. Campbell I.W., Howlett H., Holman R.R., Bailey C.J. Metformin. 60 years of clinical experience. *Br J Diabetes.* 2017;17:167–169. DOI: 10.15277/bjd.2017.154.
25. Gasimova D.M. Ovarian reserve and fertility after urgent ovarian surgery: thesis. SPb.; 2018 (in Russ.).
26. Peters A., Rindos N.B., Lee T. Hemostasis during ovarian cystectomy: systematic review of the impact of suturing versus surgical energy on ovarian function. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24(2):235–246. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.12.009.
27. Saprykina L.V., Gulshin V.A. Possibilities of ovulation control in patients with polycystic ovary syndrome on the background of therapy. *RMJ.* 2018;5(1):29–32 (in Russ.).
28. Amer S.A., Shamy T.E., James C. et al. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis. *Reproduction.* 2017;154(1):R13–R21. DOI: 10.1530/REP-17-0063.
29. Posadzka E., Nocuń A., Jach R. et al. Assessment of ovarian reserve in patients with ovarian endometriosis following laparoscopic enucleation of a cyst accompanied by CO<sub>2</sub> laser ablation or electroablation. *Przegl Lek.* 2016;73(1):6–10. PMID: 27120941.
30. Paul C., Laganà A.S., Maniglio P. et al. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(6):431–438. DOI: 10.3109/09513590.2016.1144741.
31. Laganà A.S., Rossetti P., Sapia F. et al. Evidence-based and patient-oriented inositol treatment in polycystic ovary syndrome: changing the perspective of the disease. *Int J Endocrinol Metab.* 2017;15(1):e43695. DOI: 10.5812/ijem.43695.
32. Hendriks M.L., König T., Korsen T. et al. Short-term changes in hormonal profiles after laparoscopic ovarian laser evaporation compared with diagnostic laparoscopy for PCOS. *Hum Reprod.* 2014;29(11):2544–2552. DOI: 10.1093/humrep/deu237.
33. Debras E., Fernandez H., Neveu M.E. et al. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019;4:100093. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100093.
34. Ferraretti A.P., Gianaroli L., Magli M.C. et al. Transvaginal ovarian drilling: a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2001;76(4):812–816. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02001-5.
35. Giampaolino P., De Rosa N., Della Corte L. et al. Operative transvaginal hydrolaparoscopy improve ovulation rate after clomiphene failure in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(1):32–35. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)02001-5.
36. Lebbi I., Ben Temime R., Fadhlou A. et al. Ovarian drilling in PCOS: is it really useful? *Front Surg.* 2015;2:30. DOI: 10.3389/fsurg.2015.00030.
37. Mercorio F., Mercorio A., Di Spiezio Sardo A. et al. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1229–1233. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.009.
38. Legro R.S., Dodson W.C., Kunselman A.R. et al. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2658–2666. DOI: 10.1210/jc.2016-1659.
39. Zhang J., Tang L., Kong L. et al. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling for clomiphene-resistant polycystic ovarian syndrome in subfertile women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;11(11):CD008583. DOI: 10.1002/14651858.CD008583.pub3.
40. Zhang J., Zhou K., Luo X. et al. Variation of Laparoscopic Ovarian Drilling for Clomiphene Citrate-resistant Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Infertility: A Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(5):1048–1058. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.06.022.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Гришин Игорь Игоревич** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова д. 1; ORCID iD 0000-0001-5839-1858.

**Чирвон Татьяна Геннадьевна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова д. 1; ORCID iD 0000-0002-8302-7510.

**Огедде Оладе Раймон** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова д. 1; ORCID iD 0000-0003-1433-8144.

**Контактная информация:** Чирвон Татьяна Геннадьевна, e-mail: tkoltinova@gmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 22.04.2022.**

**Поступила после рецензирования 23.05.2022.**

**Принята в печать 16.06.2022.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Igor I. Grishin** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5839-1858.

**Tatiana G. Chirvon** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8302-7510.

**Olade R. Oguede** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1433-8144.

**Contact information:** Tatiana G. Chirvon, e-mail: tkoltinova@gmail.com.

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

**There is no conflict of interests.**

**Received 22.04.2022.**

**Revised 23.05.2022.**

**Accepted 16.06.2022.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-215-222

## Некоторые аспекты преждевременного полового развития у девочек дошкольного возраста

Ю.Ю. Чеботарева<sup>1</sup>, Ю.А. Петров<sup>1</sup>, М.А. Родина<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия<sup>2</sup>МЦ «Семья», Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

Преждевременное половое созревание (ППС) остается актуальной проблемой педиатрии, детской эндокринологии, гинекологии, неврологии ввиду клинической и патогенетической гетерогенности. Немаловажную роль играет и ассоциированное с ним психосоциальное развитие девочки. В статье представлены 3 клинических наблюдения пациенток дошкольного возраста с ППС — на фоне органического поражения головного мозга, при синдроме Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева и на фоне кисты шишковидной железы. Во всех случаях основным поводом для обращения к врачу послужило нагрубание грудных желез. Особенностью пациентки с органическим поражением мозга было наличие избыточной массы тела, пациентки с синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева — наличие пятен цвета кофе с молоком на коже лица, ягодиц и левой руки. На примере данных клинических наблюдений показано, что при выявлении девочек с ППС важно обеспечить междисциплинарный подход, позволяющий грамотно провести обследование, как можно раньше поставить верный диагноз, выделить возможные сопутствующие патологии и назначить эффективное лечение, а также вести динамическое наблюдение с оценкой физического и полового развития, обязательным определением гормонального профиля, ультразвуковым исследованием органов малого таза. Обсуждаются вопросы взаимосвязи генетических и эпигенетических факторов в развитии данной патологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** преждевременное половое созревание, девочки, телархе, адренархе, гипоталамо-гипофизарно-яичниковая система, опухоль эпифиза.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А., Родина М.А. Некоторые аспекты преждевременного полового развития у девочек дошкольного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):215–222. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-215-222.

## Some aspects of precocious puberty in preschool-age girls

Yu.Yu. Chebotareva<sup>1</sup>, Yu.A. Petrov<sup>1</sup>, M.A. Rodina<sup>2</sup><sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation<sup>2</sup>Medical Center Sem'ya, Rostov-on-Don, Russian Federation

### ABSTRACT

Precocious puberty (PP) remains a challenging issue for pediatrics, particularly pediatric endocrinology, gynecology, and neurology due to its clinical and pathogenetic heterogeneity. And PP-associated psychosocial development of the girls also plays an important role. The article presents three case studies of pre-school age girls with precocious puberty amid organic brain syndrome, McCune-Albright syndrome, and pituitary cyst. In all cases thelarche was the main reason for contacting the doctor. The patient with organic brain syndrome had such a specific clinical feature as overweight and the patient with McCune-Albright syndrome — café-au-lait skin spots on the face, buttocks, and the left hand. These case studies demonstrate that for identifying girls with PP a multidisciplinary approach is needed. It will enable to examine a patient properly, make the correct diagnosis as early as possible, detect potential comorbidities and prescribe effective treatment, as well as to provide follow-up care including the assessment of physical and sexual development. Also, it is required to analyze hormonal profile and to perform pelvic ultrasound examination. The relationship between genetic and epigenetic factors in the development of these pathological conditions is discussed.

**KEYWORDS:** precocious puberty, girls, thelarche, adrenarche, pituitary-hypothalamic-ovarian axis, epiphyseal tumor.

**FOR CITATION:** Chebotareva Yu.Yu., Petrov Yu.A., Rodina M.A. Some aspects of precocious puberty in preschool-age girls. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):215–222 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-215-222.

### ВВЕДЕНИЕ

Половое созревание включает физиологические процессы в организме, которые приводят к функционированию репродуктивной системы. Физиологические основы полового дебюта традиционно связывают со своевременным ростом грудных желез (телархе, от др.-греч. θηλή — «сосок» и ἀρχή (arkhē) — «начало, возникновение»), с признаками вторичного оволосения (пубархе, от лат. pubes — «взрослый, мужественный» и греч. ἀρχή — «начало») и первым менструальным кровотечением (менархе,

от др.-греч. μήν (mēn) — «месяц» и ἀρχή — «начало») [1]. Последний признак, как правило, является результатом эстрогенного стероидогенеза в яичниках и проявляется первой эндометриальной десквамацией. Механизм формирования пубархе связан с развитием ретикулярной зоны надпочечников или адренархе (лат.: *adrenarche*). При этом адренархе практически не связано со становлением и функционированием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Частой причиной преждевременного пубархе является преждевременное адренархе [1]. Сте-

пень полового развития оценивают по J. Tanner (1962 г.), который систематизировал стадийность полового созревания: I стадия полового развития соответствует препубертатным признакам, II–III стадии связаны с активным становлением репродуктивной функции, IV–V стадии рассматриваются как полноценное функционирование репродуктивной системы [2].

Согласно МКБ-10 преждевременному половому созреванию (ППС) соответствуют следующие градации: E22.8 — другие состояния гиперфункции гипофиза, преждевременная половая зрелость центрального происхождения; E 30.9 — нарушение полового созревания неуточненное (изолированное телархе, изолированное адренархе). У девочек дошкольного возраста основным клиническим симптомом ППС является изолированное развитие одного из признаков половой зрелости или формирование всех вышеуказанных признаков в полном объеме, как правило, в возрасте до 8 лет [2]. Дополнительные симптомы могут быть связаны с ускорением линейного роста девочки, при этом в возрасте 8–10 лет рост достигает 150–155 см [3]. Авторы обращают внимание на особенности костного возраста, который опережает возрастные нормативы более чем на 2 года [3]. В структуре ППС различают гонадотропин-зависимую (истинную, или центральную) форму, связанную с повышением активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и гонадотропин-независимую (ложную, или периферическую) — при гиперпродукции стероидов яичниками или надпочечниками [4–6]. ППС остается актуальной проблемой педиатрии, детской эндокринологии, гинекологии, неврологии. Сложность данного патологического состояния связывают с клинической и патогенетической гетерогенностью [7].

Понимание клинических особенностей ППС имеет огромное практическое значение для акушеров-гинекологов, участковых педиатров, детских эндокринологов и неврологов. Подчеркивается необходимость своевременного проведения диагностики и коррекции для достижения целевых показателей конечного роста и профилактики социальной депривации [7]. Нередко последнее сопровождается эмоциональной лабильностью, агрессивностью, снижением памяти, интеллекта [8]. Хотелось отметить, что девочек с преждевременным адренархе, патогенез которого на сегодняшний день остается неясным, относят к группе риска по развитию синдрома поликистозных яичников [9, 10]. Истинное и ложное ППС, как правило, сопровождается значительным ускорением костного возраста; при этом в отсутствие своевременной коррекции происходит закрытие ростовых зон и формирование низкорослости [11, 12]. Кроме того, не следует забывать об онкологической настроженности. Диагностика в первую очередь должна исключать опухолевый генез как ложного (периферического), так и истинного (центрального) ППС, а также гонадотропин-независимых форм ППС [13, 14]. Все вышеперечисленное свидетельствует об актуальности изучения современных проблем ППС у девочек.

Цель настоящей публикации: представить клинические особенности ППС публичного генеза на примере 3 случаев заболевания у девочек дошкольного возраста, находившихся под наблюдением в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (далее — Проблемной лаборатории).

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Преждевременное половое созревание центрального происхождения (МКБ-10: E22.8) у пациентки Т., 6 лет. Жалобы были связаны с формированием грудных желез, наличием оволосения в лобковой и подмышечных зонах. Кроме того, имелись указания на повышение потоотделения.

Из анамнеза: ребенок рожден от 1-й неосложненной гестации, в срочных оперативных родах. Кесарево сечение было проведено в связи с острой внутриутробной гипоксией плода. Новорожденная девочка в связи с нарастанием неврологической симптоматики была переведена в отделение патологии новорожденных НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, где по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) были диагностированы отек мозга и окклюзионная гидроцефалия. Кроме того, состояние отягощалось нисходящим аксиальным вклинением мозжечковых миндалин. Все вышеперечисленное послужило показанием к оперативному лечению. В нейрохирургическом отделении ГБУ РО «ОДКБ» по поводу окклюзионной гидроцефалии на уровне отверстий Люшка и Мажанди с декомпенсацией ликвородинамики был наложен наружный дренаж по А.А. Арентду. Суть данной методики в том, что проксимальная часть дренажа вводится в передний рог бокового желудочка, а дистальная — в субдуральное пространство передней черепной ямки. Перед тем как погрузить дренаж в субдуральное пространство, его проводят между костью и твердой мозговой оболочкой на протяжении примерно 4 см. Ликвор был санирован. Диагноз при выписке: внутриутробный сепсис, менингоэнцефалит, вентрикулит. В возрасте 4 лет ребенок перенес кровоизлияние в подкорковые структуры головного мозга слева, по поводу которого проводилось консервативное лечение. В возрасте 6 лет была выявлена кавернозная ангиома левой подкорковой области. В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.И. Бурденко» Минздрава России выполнена операция по удалению данного образования. Операция прошла успешно, без осложнений. Пациентка направлена участковым врачом-педиатром к акушеру-гинекологу в связи с жалобами на увеличение размеров молочных желез, рост волос в паховой и подмышечных областях, повышенное потоотделение с неприятным запахом.

По данным первичного осмотра акушера-гинеколога Проблемной лаборатории у пациентки Т. 6 лет отмечен нормостенический тип телосложения, при этом присутствовала тенденция к избыточной для данного возраста массе тела (масса тела 35 кг, рост 145 см). Отмечалось увеличение размеров молочных желез (стадия  $V_3$  по J. Tanner), наличие единичных волос в паховой и подмышечных областях ( $P_1Ax_1$ ). Половое созревание соответствовало III стадии по шкале J. Tanner, половая формула:  $V_3P_1Ax_1Me_0$ . Учитывая анамнестические данные и характерные клинические признаки, поставлен первичный диагноз: преждевременное половое созревание центрального генеза. Проведено дополнительное обследование. Согласно данным рентгенографии левой кисти (девочка правша), выполненной с целью определения костного возраста, последний соответствовал 8–9 годам, опережая паспортный возраст на 2–3 года. Анатомическое развитие половых органов также не соответствовало календарному возрасту ребенка. Так, размеры матки (48×11,6×21 мм) по данным УЗИ соответствовали возрасту 9 лет. Ультразвуковые размеры гонад соответствовали возрасту: правый яичник 19×13×14 мм ( $V=1,7 \text{ см}^3$ ), левый яичник 19×13×18 мм ( $V=2,2 \text{ см}^3$ ). Про-

ведено исследование гормонального статуса, при этом функциональные изменения репродуктивной системы пациентки характеризовались активизацией секреции гонадотропных гормонов гипофиза. Так, отмечались высокие возрастные показатели концентраций лютеинизирующего гормона (ЛГ) (3,73 мМЕ/мл), фолликулоформирующего гормона (ФСГ) (8,39 мМЕ/мл), эстрадиола (30,23 пг/мл), пролактина (4,36 нг/мл). Уровни гормонов щитовидной железы и надпочечников были в пределах возрастной нормы. Все вышеперечисленное свидетельствовало о гонадотропин-зависимой форме ППС центрального генеза.

Рекомендовано назначение трипторелина 11,25 мг с инъекцией препарата 1 раз в 3 мес. Трипторелин — синтетический декапептид, аналог природного гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Однако получен отказ мамы от назначения препарата, информированное согласие на лечение не было подписано. Кроме того, детским неврологом дано заключение о противопоказаниях к назначению этого препарата.

Через 3 мес. проведено повторное обследование акушером-гинекологом. Половое созревание соответствовало III стадии по шкале J. Tanner, половая формула:  $V_3P_2A_2Me_0$ . При этом отмечено увеличение показателей гонадотропинов. Концентрации выросли: ЛГ — в 2,5 раза (9,16 мМЕ/мл), ФСГ — в 1,1 раза (9,0 мМЕ/мл), пролактина — в 1,1 раза (4,87 нг/мл) и соответствовали гормональным показателям пубертатного периода. Динамическое ультразвуковое мониторирование показало, что матка (48×17×28 мм) несколько увеличилась и соответствовала биологическому возрасту 9–10 лет. Обратило на себя внимание эхометрическое увеличение объема обоих яичников, количества фолликулов и их объема. Данная ультразвуковая картина мультифолликулярных яичников более характерна для пубертата. Толщина эндометрия 4,5 мм. От рекомендованного лечения аналогом природного ГнРГ родители пациентки отказались.

Повторный осмотр спустя 8 мес. после первичного обращения выявил, что половое развитие достигло IV стадии по шкале J. Tanner, половая формула:  $V_4P_3A_3Me_1$ . Показатели роста при объективном исследовании прежние: рост 145 см, масса тела 40 кг. У девочки наблюдались признаки полной феминизации фигуры на фоне выраженных телархе и пубархе. В возрасте 7 лет началась первая менструация (менархе). Констатирована полная форма ППС, гонадотропин-зависимая форма.

В настоящее время ребенок наблюдается педиатром, неврологом, эндокринологом, стоит на диспансерном учете у акушера-гинеколога. Кроме того, у девочки отмечается синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Имеются психоземotionalные нарушения, эмоциональная лабильность, агрессивность, отсутствует прибавка роста. Группа здоровья 5, диспансерная группа 3. Репродуктивный прогноз неблагоприятный.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациентка А. с изолированным телархе (МКБ-10: E30.8), синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, неполная форма. У девочки также имеется неврологическая симптоматика, связанная с наличием пирамидного синдрома. Не привита — медицинский отвод в связи с наличием гемангиомы на левом плече. Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности. Первая беременность у матери была

неразвивающаяся в раннем сроке. Вторая беременность протекала на фоне постоянной угрозы выкидыша, роды завершились путем кесарева сечения, дочь здорова, со слов матери. Третья беременность протекала также на фоне угрозы невынашивания с назначением дидрогестерона с 6-й по 34-ю неделю гестации. Беременность завершилась срочными родами путем кесарева сечения. Показанием к операции служил рубец на матке. Масса тела ребенка при рождении 2750 г, оценка по шкале Апгар 7–8 баллов.

При первичном осмотре в Проблемной лаборатории в возрасте 1 года беспокоило увеличение и нагрубание грудных желез, наличие пигментных пятен на коже лица, рук, ягодиц. Девочка астенического телосложения, пониженного питания. Масса тела 10 кг. В области лица, ягодиц, рук отмечались пятна светло-коричневого цвета с четкими границами. Развитие грудных желез соответствовало стадии  $V_3$  по шкале J. Tanner. Отмечалась гипертрофия малых половых губ. Установлен диагноз: изолированное преждевременное телархе, синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева. Проведено дополнительное обследование. Показатели гормонального статуса, в том числе гонадотропных гормонов, соответствовали значениям допубертатного возраста. Выявлена тенденция к повышению концентрации эстрадиола относительно возрастной нормы. Размеры матки и объем яичников согласно данным УЗИ малого таза соответствовали возрасту. По периферии яичника имеются единичные фолликулы до 1 мм в диаметре. Ребенок обследован у детского эндокринолога, исключены заболевания щитовидной железы, надпочечников. Генетиком подтвержден синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, неполная форма. Пациентка взята на диспансерный учет врачом акушером-гинекологом, рекомендован динамический мониторинг, наблюдение 1 раз в 6 мес. В возрасте 3 лет отмечена редукция телархе до  $V_2$ , что отмечалось до 5 лет, без отрицательной динамики. Уровни эстрадиола при ежегодном гормональном мониторинге соответствовали возрастной норме.

В возрасте 5 лет у девочки повторно отмечено нагрубание грудных желез. При осмотре в ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России констатирован рецидив изолированного телархе ( $V_3$ ). Рост пациентки 120 см, масса тела 20 кг. Дополнительные исследования показали, что уровни гонадотропных гормонов соответствуют допубертатным значениям, при этом концентрация эстрадиола повышена. По данным рентгенографии левой кисти костный возраст соответствует 6–7 годам, опережая календарный возраст на 2 года. По результатам ультрасонографии размер матки и яичников соответствует возрастным значениям, по периферии яичников единичные фолликулы до 7 мм в диаметре. Рекомендовано продолжить наблюдение врачом акушером-гинекологом с периодичностью 1 раз в 3 мес. с контролем уровня эстрадиола, ультразвуковым контролем состояния органов малого таза, контролем антропометрических показателей (рост, масса тела), костного возраста с периодичностью 1 раз в 6–12 мес. (в зависимости от степени прогрессирования клинических симптомов). Состояние соматического здоровья девочки, по данным участкового педиатра, без особенностей. Группа здоровья 5, диспансерная группа 3. Репродуктивный прогноз неблагоприятный.

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Преждевременное половое созревание центрального происхождения (МКБ-10: E22.8) на фоне кисты шишковидной железы (эпифиза) у девочки в возрасте 1 год 6 мес. Пациентка Я. направлена участковым педиатром к врачу акушеру-гинекологу в ФГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России по поводу нагрубания и увеличения грудных желез. Из анамнеза: девочка родилась от 1-й беременности, которая протекала на фоне анемии, угрозы самопроизвольного аборта, хронической внутриутробной гипоксии плода. Завершилась беременность срочными оперативными родами (кесарево сечение), показанием к которым послужила острая гипоксия плода, связанная с двукратным тугим обвитием пуповиной. Масса тела при рождении 2850 г, оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. В возрасте 1 год 5 мес. обследована детским неврологом, который установил наличие гипертензионного синдрома. На МР-томограмме головного мозга выявлена киста шишковидной железы размером 6×8 мм.

Ребенок обследован совместно с детским эндокринологом. Первичный осмотр врачом акушером-гинекологом: девочка имеет нормостеническое телосложение, масса тела 10 кг. Развитие грудных желез соответствует стадии В<sub>3</sub> согласно шкале J. Tanner. Диагноз: изолированное телархе, киста эпифиза. Проведено дополнительное обследование. Данные гормонального статуса свидетельствовали о повышении возрастных концентраций эстрадиола (154 пг/мл) и пролактина (52 нг/мл). Уровни гормонов надпочечников и щитовидной железы соответствовали возрасту. Оценка состояния матки и яичников с помощью ультразвукографии показала, что величина матки, объемы правого и левого яичников превышают возрастные нормативы, имеет место мультифолликулярное строение яичников. Костный возраст по данным рентгенограммы кисти соответствует 2 годам 6 мес. и в 1,7 раза превышает календарный возраст девочки. Диагноз: преждевременное изолированное телархе, киста эпифиза. Ребенок взят на диспансерный учет акушером-гинекологом, кратность осмотра 1 раз в 3 мес. В настоящее время решается вопрос о проведении пробы с гонадотропинами с целью уточнения гонадотропин-независимого характера болезни и решения вопроса о дальнейшей коррекции. Группа высокого риска по формированию полной формы ППС. Группа здоровья 5, диспансерная группа 3. Репродуктивный прогноз неблагоприятный.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Половое развитие — мультифакторный процесс с триггерной ролью генетических и эпигенетических факторов [15]. Последние включают особенности питания, стресс, ассоциированный с активацией секреции различных гормонов. У девочек с ППС отмечается гиперметилирование ДНК, что указывает на то, что пубертатный процесс связан со специфическими изменениями в эпигенетически обусловленном регуляторном контроле [16]. Авторы считают, что изменения в метилировании нескольких генов *ZNF* представляют собой отчетливую эпигенетическую модификацию, лежащую в основе инициации полового созревания человека [16]. В случаях семейного ППС изучали мутации белка MKRN3, при этом уровни последнего были характерны для пубертатной стадии онтогенеза [17]. Установлено, что при центральном генезе ППС

отмечаются низкие периферические уровни MKRN3, отрицательно коррелирующие с уровнем гонадотропинов, эстрогенов и индексом массы тела [17]. Результаты данного исследования подтверждают роль MKRN3 в развитии центральной формы ППС, отсутствие вредных мутаций и взаимодействие с таким фактором, влияющим на половое созревание, как питание.

Избыточная масса тела имеет место в клиническом наблюдении 1. Фактор избыточного питания вызывает ППС в связи с секреторной активацией жировой ткани, продуцирующей такие гормоны, как лептин, грелин. Не могут быть исключены и эффекты, связанные с синтезом инсулиноподобного фактора роста. У девочек с идиопатическим центральным ППС концентрация ингибина В взаимосвязана с возрастом дебюта полового созревания, концентрация антимюллерова гормона — с сывороточным эстрадиолом и базальной концентрацией ФСГ, уровень лептина — с менархе, индексом массы тела и пиком уровня ФСГ [18]. При недостаточности массы тела не реализуется половое созревание, при этом возраст менархе коррелирует с определенной массой тела (45,5±1,6 кг) [19]. Полагают, что повышенный уровень лептина воздействует на гипоталамус посредством кисспептина, этот нейротропид является положительным модулятором кисспептиновой системы [20].

Стимуляция выработки ГнРГ гипоталамусом происходит под прямым или косвенным воздействием стероидных гормонов [21]. Посредниками в механизме индукции ГнРГ являются нейромедиаторы — дофамин, адреналин, норадреналин, кисспептин и др. Лиганд-рецепторная система кисспептина обусловлена наличием определенного гена *KISS1*, локализованного на 1q32, его продуктов — кисспептинов и рецептора GPR54 [20]. Кисспептин, взаимодействуя с рецептором GPR54, вызывает активацию G-протеинов и увеличение концентрации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> и синтеза ГнРГ [20]. Мутации и полиморфизм *GPR54* и *KISS1* при идиопатическом центральном ППС вызывают активацию выработки ГнРГ и прямое воздействие на ГнРГ-содержащие нейроны, экспрессирующие рецептор KISS1R. Таким образом, кисспептины — это нейротрансмиттеры, передающие импульс от половых стероидов и регулирующие процессы прямой/обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [21]. Нейроны, экспрессирующие *KISS1 mRNA*, находятся в AVPV и ARC ядрах гипоталамуса. *KISS1*-нейроны в ядрах ARC формируют отрицательную обратную связь, в ядрах AVPV — положительную.

Ко второй группе стимуляторов ГнРГ относят нейроны проопиомеланокортина (проопиомеланокортин, POMC), расположенные в аркуатном ядре гипоталамуса. Бета-эндорфин, адренотропный гормон, меланоцитстимулирующий гормон ( $\alpha$ -МСГ) индуцируются POMC. Влияние POMC-клеток на репродуктивную функцию рассматривают во взаимосвязи с факторами питания и стресса. Эндогенные опиаты снижают боль, повышают настроение, подавляют функционирование ГнРГ [22]. POMC-нейроны через синаптические контакты передают ГнРГ-нейронам пищевые сигналы, при этом ведущим стимулятором ГнРГ-сети остается популяция KISS1ергических нейронов [22].

Преждевременное половое созревание центрального генеза, которое было описано в клинических наблюдениях 1 и 3, относят к орфанным репродуктивным заболеваниям

ям, распространенность составляет 1 случай на 5–10 000 детей [4, 5]. Патология оказывает влияние на физическое и психосоциальное развитие девочки [4].

Ложные формы ППС нередко обусловлены развитием новообразований яичников или надпочечников [5]. У таких пациенток следует эхографически оценить состояние яичников. Мультикистозное изменение структуры яичников обеспечивает поддержание высокого уровня эстрогенов и индукции ППС. Аденома надпочечников может проявляться изосексуальным ППС и признаками вирилизации [5].

В настоящее время изучены изолированные формы ППС, включая преждевременное пубархе (вторичное оволосение, скачок роста), преждевременное телархе и преждевременное менархе [6]. Изолированное телархе, которое отмечалось во всех представленных клинических наблюдениях, — самое частое нарушение полового развития у девочек дошкольного возраста. При возможном и частом транзитном проявлении преждевременное телархе может быть ранним симптомом развития полной формы ППС, что мы отчетливо видим в клиническом наблюдении 1. Выделяют два патогенетических варианта изолированного телархе: первый вариант развивается в возрасте от 1 года до 3 лет на фоне эстрогенного влияния и, реже, повышения уровня ФСГ, второй вариант характерен для возраста от 4 до 6 лет при повышении глюкокортикоидной активности [19].

Гонадотропин-зависимое ППС, которое имеет место в наблюдении 1, в настоящее время связывают с генетическими мутациями: *GNRH1*, *GNRHR*, *GNR54*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2*, *TAC3*, *TACR3*, *KAL1*, *CHD7*, *LEP*, *LEPR*, *PC1*, *DAX1*, *SF-1*, *HESX-1*, *LHX3*, *PROP-1*, *KISS1*, *SISS1R*, *MKRN3* и *DLK1* [23]. Получены сведения о делении центральной формы ППС на CPPB1 и CPPB2 в зависимости от участия в механизме развития гена *KISS1R* (CPPB1) или гена *MKRN3* (CPPB2) [24–26]. Однако вопрос о применении молекулярно-генетических методов исследования в диагностике ППС в настоящее время не решен, при этом эпигенетические модификации играют также важную роль в половом созревании [24].

Преждевременное половое созревание центрального гена имеет типичные сложности диагностики в дебюте заболевания [13]. Что касается необходимости проведения МРТ, то распространенность внутрочерепных поражений среди девочек с диагнозом ППС была ниже, чем сообщалось ранее, ни одно из выявленных поражений не требовало лечения [25]. Результаты исследований подтверждают, что польза от плановых МРТ у девочек с ППС старше 6 лет без каких-либо неврологических проблем не является очевидной, при этом следует учитывать показатели сывороточного ЛГ, ФСГ и инсулиноподобного фактора роста I [26, 27].

Необходимость терапевтической коррекции у девочек с ППС связывают с прогнозируемым низким ростом и психосоциальной дезадаптацией [28–30]. Основу лечения составляют аналоги ГнРГ [31]. В настоящее время с целью коррекции истинной формы ППС используют пролонгированные аналоги ГнРГ — трипторелин, лейпрорелин [32]. Отмечают, что эти лекарственные препараты обладают схожей эффективностью и безопасностью (уровень доказательности С III). Пролонгированные аналоги ГнРГ назначают внутримышечно 1 раз в 28 дней в дозе 1,875 мг при массе тела <15 кг и 3,75 мг при массе тела >15 кг.

Терапия должна быть непрерывной. Обязательно ведение календаря и соблюдение режима выполнения инъекций. Эффективность медикаментозного лечения оценивается не ранее 3 мес. от начала терапии, а затем каждые 6 мес. Результат анализируется с учетом комплекса клинических и лабораторных параметров. Лечение рекомендовано начинать в возрасте младше 6 лет. Использование пролонгированных аналогов ГнРГ возможно только после решения этического комитета, письменного согласия родителей, при клинически обоснованном гонадотропин-зависимом характере ППС и в специализированных центрах. В настоящее время единые стандартные алгоритмы коррекции гонадотропин-независимых форм ППС отсутствуют. Проводят коррекцию основного заболевания, причиной которого стало ППС [32]. В клиническом наблюдении 1 произошла быстрая трансформация изолированного телархе в полную форму ППС при отсутствии патогенетической коррекции.

Повреждения ЦНС как причина ППС чаще встречаются у мальчиков, а идиопатическое ППС — у девочек [31]. В связи с открытием мутаций в генах, включая *KISS1*, *KISS1R*, *MKRN3* и *DLK1*, количество идиопатических случаев уменьшилось, при этом генетическое тестирование рекомендовано включать в диагностику ППС.

Второе клиническое наблюдение связано с наличием у девочки синдрома Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева, который является генетически детерминированным орфанным заболеванием. Клинические симптомы включают асимметричные гиперпигментированные пятна цвета кофе с молоком на теле, фиброзную дисплазию костей и различные эндокринные нарушения [33]. Джордж Мак-Кьюн опубликовал клинический случай ППС у девочки с вышеуказанной симптоматикой. Ф. Олбрайт сформулировал триаду симптомов: ППС по периферическому типу, асимметричные пятна на коже и специфическое поражение костной ткани, предложив термин *Osteitis fibrosa disseminata* [33]. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева обусловлен мутацией гена *GNAS*, что ведет к формированию полиэндокринной гиперфункции [33]. Пигментные пятна при синдроме связаны с наличием мутантных меланоцитов, избыточно секретирующих меланин [33]. Ведущую роль в механизме развития ППС играют мутантные аллели гена *GNAS* в половых клетках, которые вызывают бесконтрольную активацию  $G_{\alpha s}$  [33]. Избыточная индукция рецепторов гонадотропных гормонов в яичниках приводит к неконтролируемому автономному гормонопозу эстрогенов [34]. Возможна сенсибилизация гонадотропинов при гиперэстрогении. Это ведет к преждевременному созреванию репродуктивной системы, трансформации гонадотропин-независимой в гонадотропин-зависимую форму ППС [35, 36]. Увеличиваются размеры матки и яичников, отмечается мультифолликулярная структура яичников [33].

Специфическое лечение указанных нарушений не разработано. Предлагают использовать ингибиторы ароматазы и блокаторы эстрогенных рецепторов, применение которых малоэффективно [35]. Используют фитопрепараты на основе *Vitex agnus castus* [37]. При ведении пациенток необходим междисциплинарный подход, направленный на профилактику тяжелых осложнений.

Церебральная форма ППС включает органическую и функциональную патологию [38]. Механизм ППС при этом включает непосредственное увеличение секре-

ции ГнРГ при опухолях гипоталамуса или под влиянием тормозящих центров на гипоталамо-гипофизарную активность при опухолях эпифиза, краниофарингиомах, воспалительных, гранулематозных и травматических повреждениях мозга. Опухоли эпифиза (клиническое наблюдение 3) могут вызывать преждевременное половое развитие не только за счет гипопродукции антигонадотропных веществ, но и за счет повышения секреции гонадотропин-подобного полипептида [38]. Описанный случай свидетельствует о возможности быстрого формирования ППС и требует индивидуально-междисциплинарного подхода к наблюдению и решению вопроса о коррекции.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение полового созревания может вызывать различные патологические состояния соматического, психоэмоционального и репродуктивного характера у девочки в будущем и является междисциплинарной проблемой, с которой могут столкнуться участковые педиатры, акушеры-гинекологи, эндокринологи, а при церебральной этиологии — неврологи и нейрохирурги. Поэтому при обнаружении пациенток с ППС важен междисциплинарный подход, позволяющий грамотно провести обследование, как можно раньше поставить верный диагноз, выделить возможные сопутствующие патологии и назначить эффективное лечение.

## Литература

1. Чеботарева Ю.Ю., Яценко Т.А. Гинекология детского и подросткового возраста. Под ред. Юровской В.П. Ростов-на-Дону: Феникс; 2004.
2. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
3. Cantas-Orsdemir S., Eugster E.A. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(2):123–130. DOI: 10.1080/17446651.2019.1575726.
4. Фархутдинова Л.М. Преждевременное половое созревание центрального происхождения. *Архив внутренней медицины.* 2017;4(36):245–251. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251.
5. Ersoy B., Kizilay D., Cayirli H. et al. Central Precocious Puberty Secondary to Adrenocortical Adenoma in a Female Child: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):591–594. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.05.009.
6. Herrero-Morín J.D., González N.F., Crus L.G.D. et al. Hipertricotosis cubital en una paciente con pubarquia precoz. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(6):e765–e768.
7. Петеркова В.А., Алимова И.Л., Башнина Е.Б. и др. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». Проблемы эндокринологии. 2021;67(5):84–103. DOI: 10.14341/probl12821.
8. Gjokopulli A., Kollcaku L., Grimci L. et al. P32 — 2702: Hypothalamic hamartoma, gelastic epilepsy and precocious puberty. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:S103. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30345-7.
9. Ribeiro F.A., Resende E.A.M.R., Silva A.P.D. et al. Metabolic and hormonal assessment of adolescent and young adult women with prior premature adrenarche. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e836. DOI: 10.6061/clinics/2019/e836.
10. Novello L., Speiser P.W. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e7–e11. DOI: 10.3928/19382359-20171214-04.
11. Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей. Под ред. Е.Б. Башниной. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
12. Лагно О.В., Туркунова М.Е., Вишневецкая Т.В., Башнина Е.Б. Особенности физического и полового развития и структуры сопутствующей патологии у пациентов с парциальной соматотропной недостаточностью. *Медицина: теория и практика.* 2019;4(3):295–296.
13. Лагно О.В., Туркунова М.Е., Башнина Е.Б. Преждевременное половое развитие у девочек: клинический случай истинного идиопатического преждевременного полового развития. *Педиатр.* 2021;12(1):71–77. DOI: 10.17816/PED12171-77.
14. Kafi S.E., Alagha E., Shazly M.A., Al-Agha A. Pseudo-precocious Puberty Associated with an Adrenocortical Tumor in a Young Child. *Cureus.* 2019;11(12):e6440. DOI: 10.7759/cureus.6440.
15. Родина М.А., Чеботарева Ю.Ю., Приходько Е.Д. и др. Клинические особенности изосексуальной формы преждевременного полового развития. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019;64(4):298.
16. Bessa D.S., Maschietto M., Aylwin C.F. et al. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. *Clin Epigenetics.* 2018;10(1):146. DOI: 10.1186/s13148-018-0581-1.
17. Gradone A., Cirilo G., Sasso M. et al. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study. *Endocrine.* 2018;59(1):203–208. DOI: 10.1007/s12020-017-1281-x.
18. Tencer J., Lemaire P., Brailly-Tabard S., Brauner R. Serum Inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0205810. DOI: 10.1371/journal.pone.0205810.
19. Чеботарева Ю.Ю., Родина М.А. Преждевременное половое созревание у девочек: критерии диагностики и возможности терапии. *StatusPraesens. Педиатрия и неонатология.* 2020;2(68):21–29.
20. Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Гусев Д.В., Шмаков Р.Г. Кисспептин и репродуктивная система. *Доктор.ру.* 2017;3(132):73–87.
21. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н., Шабанов П.Д. Кисспептины в физиологии и патологии полового развития — новые диагностические и терапевтические возможности. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014;12(4):3–12.
22. Горельшев А.С., Кузнецова И.В. Менструальный цикл и энергетическая «политика» гипоталамуса. *Эффективная фармакотерапия.* 2015;5:4–15.
23. Leka-Emiri S., Chrousos G.P., Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest.* 2017;40(8):789–802. DOI: 10.1007/s40618-017-0627-9.
24. Yoon J.S., So C.H., Lee H.S. et al. Prevalence of Pathological Brain Lesions in Girls with Central Precocious Puberty: Possible Overestimation? *J Korean Med Sci.* 2018;33(51):e329. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e329.
25. Cantas-Orsdemir S., Garb J.L., Allen H.F. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(7):701–710. DOI: 10.1515/jpem-2018-0052.
26. Pan L., Liu G., Mao X. et al. Development of Prediction Models Using Machine Learning Algorithms for Girls with Suspected Central Precocious Puberty: Retrospective Study. *JMIR Med Inform.* 2019;7(1):e11728. DOI: 10.2196/11728.
27. Lopes M.C., Ramos C.O., Latronico A.C. Applicability of a novel mathematical model for the prediction of adult height and age at menarche in girls with idiopathic central precocious puberty. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e480. DOI: 10.6061/clinics/2018/e480.
28. Чеботарева Ю.Ю., Летифов Г.М., Родина М.А., Приходько Е.Д. Аспекты адаптации при изосексуальной форме преждевременного полового созревания у девочек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020;65(4):361.

29. Aguirre R.S., Eugster E.A. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):343–354. DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.008.
30. Soriano-Guillén L., Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101262. DOI: 10.1016/j.beem.2019.01.003.
31. Sultan C., Gaspari L., Maimoun L. et al. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:62–89. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004.
32. Федеральные клинические рекомендации — протоколы по ведению пациентов с преждевременным половым развитием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. 2013.
33. Петров Ю.А., Купина А.Д. Синдром Мак-Кьюна — Одбрайта — Брайцева и его влияние на репродуктивное здоровье девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2019;15(4):96–108. DOI: 10.24411/1816-2134-2019-14010.
34. Сорокман Т.В., Макарова Е.В., Попелюк Н.А. Синдром Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева (обзор литературы и клинический случай). *Международный эндокринологический журнал.* 2019;15(1):55–62. DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158696.
35. Wang X., Yu Q. Management of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome using letrozole. *Endocr Connect.* 2018;7(12):1424–1431. DOI: 10.1530/EC-18-0344.
36. Agopiantz M., Journeau P., Lebon-Labich B. et al. McCune-Albright syndrome, natural history and multidisciplinary management in a series of 14 pediatric cases. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(1):7–13. DOI: 10.1016/j.ando.2016.01.002.
37. Уварова Е.В. Обоснование использования фитопрепарата на основе *Vitex agnus castus* у девочек с преждевременным половым созреванием, ассоциированным с синдромом Мак-Кьюна — Олбрайта — Брайцева. *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2017;6:77–83.
38. Жукова Н.П., Киселева Н.И., Арестова И.М. и др. Нарушения полового развития. Часть 1. Преждевременное половое развитие. Охрана материнства и детства. 2021;1(37):22–33.
10. Novello L., Speiser P.W. Premature Adrenarche. *Pediatr Ann.* 2018;47(1):e7–e11. DOI: 10.3928/19382359-20171214-04.
11. Endocrine diseases in children and adolescents: a guide for doctors. Bashnina E.B., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
12. Lagno O.V., Turkunova M.E., Vishnevetskaya T.V., Bashnina E.B. Features of physical and sexual development and the structure of concomitant pathology in patients with partial somatotrophic insufficiency. *Medicine: theory and practice.* 2019;4(3):295–296 (in Russ.).
13. Lagno O.V., Turkunova M.E., Bashnina E.B. Precocious puberty in girls: a clinical case of idiopathic central precocious puberty. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2021;12(1):71–77 (in Russ.). DOI: 10.17816/PED12171-77.
14. Kafi S.E., Alagha E., Shazly M.A., Al-Agha A. Pseudo-precocious Puberty Associated with an Adrenocortical Tumor in a Young Child. *Cureus.* 2019;11(12):e6440. DOI: 10.7759/cureus.6440.
15. Rodina M.A., Chebotaryova Yu.Yu., Prikhodko E.D. et al. Clinical features of the isosexual form of premature sexual development. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics.* 2019;64(4):298 (in Russ.).
16. Bessa D.S., Maschietto M., Aylwin C.F. et al. Methylome profiling of healthy and central precocious puberty girls. *Clin Epigenetics.* 2018;10(1):146. DOI: 10.1186/s13148-018-0581-1.
17. Gradone A., Cirilo G., Sasso M. et al. MKRN3 levels in girls with central precocious puberty and correlation with sexual hormone levels: a pilot study. *Endocrine.* 2018;59(1):203–208. DOI: 10.1007/s12020-017-1281-x.
18. Tencer J., Lemaire P., Brailly-Tabard S., Brauner R. Serum Inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0205810. DOI: 10.1371/journal.pone.0205810.
19. Chebotareva Yu.Yu., Rodina M.A. Premature puberty in girls: diagnostic criteria and therapy possibilities. *Status Praesens. Pediatrics and neonatology.* 2020;2(68):21–29 (in Russ.).
20. Chernukha G.Ye., Tabeeva G.I., Gusev D.V., Shmakov R.G. Kisspeptin and Reproductive System. *Doctor.ru.* 2017;3(132):73–75 (in Russ.).
21. Nikitina I.L., Bairamov A.A., Khoduleva Yu.N., Shabanov P.D. Kisspeptins in physiology and pathology of sex development — new diagnostic and therapeutic approaches. *Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2014;12(4):3–12 (in Russ.).
22. Gorelyshev A.S., Kuznetsova I.V. Menstrual cycle and energy ‘policy’ of the hypothalamus. *Effective pharmacotherapy.* 2015;5:4–15 (in Russ.).
23. Leka-Emiri S., Chrousos G.P., Kanaka-Gantenbein C. The mystery of puberty initiation: genetics and epigenetics of idiopathic central precocious puberty (ICPP). *J Endocrinol Invest.* 2017;40(8):789–802. DOI: 10.1007/s40618-017-0627-9.
24. Yoon J.S., So C.H., Lee H.S. et al. Prevalence of Pathological Brain Lesions in Girls with Central Precocious Puberty: Possible Overestimation? *J Korean Med Sci.* 2018;33(51):e329. DOI: 10.3346/jkms.2018.33.e329.
25. Cantas-Orsdemir S., Garb J.L., Allen H.F. Prevalence of cranial MRI findings in girls with central precocious puberty: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(7):701–710. DOI: 10.1515/jpem-2018-0052.
26. Pan L., Liu G., Mao X. et al. Development of Prediction Models Using Machine Learning Algorithms for Girls with Suspected Central Precocious Puberty: Retrospective Study. *JMIR Med Inform.* 2019;7(1):e11728. DOI: 10.2196/11728.
27. Lopes M.C., Ramos C.O., Latronico A.C. Applicability of a novel mathematical model for the prediction of adult height and age at menarche in girls with idiopathic central precocious puberty. *Clinics (Sao Paulo).* 2018;73:e480. DOI: 10.6061/clinics/2018/e480.
28. Chebotareva Yu.Yu., Letifov G.M., Rodina M.A., Prikhodko E.D. Aspects of adaptation in isosexual form premature sexual maturation in girls. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2020;65(4):361 (in Russ.).

## References

1. Chebotareva Yu.Yu., Yatsenko T.A. *Gynecology of childhood and adolescence.* Ed. Yurovskaya V.P. Rostov-na-Donu: Feniks; 2004 (in Russ.).
2. *Gynecology: national guidelines.* Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. 2<sup>nd</sup> ed., revised. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
3. Cantas-Orsdemir S., Eugster E.A. Update on central precocious puberty: from etiologies to outcomes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(2):123–130. DOI: 10.1080/17446651.2019.1575726.
4. Farkhutdinova L.M. Central precocious puberty. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017;4(36):245–251 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-245-251.
5. Ersoy B., Kizilay D., Cayirli H. et al. Central Precocious Puberty Secondary to Adrenocortical Adenoma in a Female Child: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):591–594. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.05.009.
6. Herrero-Morín J.D., González N.F., Crus L.G.D. et al. Hipertricciosis cubital en una paciente con pubarquia precoz. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(6):e765–e768.
7. Peterkova V.A., Alimova I.L., Bashnina E.B. et al. Clinical recommendations "Premature sexual development". *Problems of endocrinology.* 2021;67(5):84–103 (in Russ.). DOI: 10.14341/probl12821.
8. Gjikopulli A., Kollcaku L., Grimci L. et al. P32 — 2702: Hypothalamic hamartoma, gelastic epilepsy and precocious puberty. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19:S103. DOI: 10.1016/S1090-3798(15)30345-7.
9. Ribeiro F.A., Resende E.A.M.R., Silva A.P.D. et al. Metabolic and hormonal assessment of adolescent and young adult women with prior premature adrenarche. *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e836. DOI: 10.6061/clinics/2019/e836.



29. Aguirre R.S., Eugster E.A. Central precocious puberty: From genetics to treatment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(4):343–354. DOI: 10.1016/j.beem.2018.05.008.
30. Soriano-Guillén L., Argente J. Central precocious puberty, functional and tumor-related. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(3):101262. DOI: 10.1016/j.beem.2019.01.003.
31. Sultan C., Gaspari L., Maimoun L. et al. Disorders of puberty. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:62–89. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.11.004.
32. Federal clinical guidelines — protocols for the management of patients with precocious sexual development. 2013. FGBU "NMITS endokrinologii" Minzdrava Rossii. 2013 (in Russ.).
33. Petrov Yu.A., Kupina A.D. The McCune — Odbright — Braitsev syndrome and its impact on the reproductive health of girls. Reproductive health of children and adolescents. 2019;15(4):96–108 (in Russ.). DOI: 10.24411/1816-2134-2019-14010.
34. Sorokman T.V., Makarova E.V., Popelyuk N.A. McCune — Albright — Braitsev syndrome (literature review and clinical case). *International Endocrinological Journal.* 2019;15(1):55–62 (in Ukrain.). DOI: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158696.
35. Wang X., Yu Q. Management of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome using letrozole. *Endocr Connect.* 2018;7(12):1424–1431. DOI: 10.1530/EC-18-0344.
36. Agopianz M., Journeau P., Lebon-Labich B. et al. McCune-Albright syndrome, natural history and multidisciplinary management in a series of 14 pediatric cases. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(1):7–13. DOI: 10.1016/j.ando.2016.01.002.
37. Uvarova E.V. Rationale of using the phytopreparation on the basis of Vitex agnus castus in girls with precocious puberty associated with the McCune — Albright — Braitsev syndrome. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health.* 2017;6:77–83 (in Russ.).
38. Zhukova N.P., Kiseleva N.I., Arestova I.M. et al. Sexual development disorders part i. advanced sexual development. *Maternal and child health.* 2021;1(37):22–33 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Чеботарева Юлия Юрьевна** — д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, руководитель Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных нарушений у девочек и девушек-подростков ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

**Петров Юрий Алексеевич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-2348-8809.

**Родина Марина Александровна** — врач акушер-гинеколог МЦ «Семья»; 344011, Россия, г. Ростов-на-Дону, Буденновский пр-т, д. 61/12; ORCID iD 0000-0002-4135-7247.

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

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 29.05.2022.**

**Поступила после рецензирования 22.06.2022.**

**Принята в печать 15.07.2022.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Yuliya Yu. Chebotareva** — Dr. Sc. (Med.), associate professor of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Head of the Problem Research Laboratory for Comprehensive Study of Reproductive Disorders in Girls and Female Adolescents, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.

**Yuri A. Petrov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2348-8809.

**Marina A. Rodina** — obstetrician-gynecologist of the Medical Center Sem'ya; 61/12, Budennovskiy av., Rostov-on-Don, 344011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4135-7247.

**Contact information:** Yuliya Yu. Chebotareva, e-mail: chebotarevajulia@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 29.05.2022.**

**Revised 22.06.2022.**

**Accepted 15.07.2022.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-223-227

# Распространенность и варианты суицидального поведения детей и подростков Краснодарского края

Е.О. Бойко<sup>1</sup>, Ю.Ш. Васянина<sup>2</sup>, Ю.А. Мыльникова<sup>1,2</sup>, Е.К. Александрия<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «СКПБ № 1», Краснодар, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире около 700 тыс. человек умирают в результате самоубийства. В возрастной группе 15–19 лет самоубийства являются четвертой по значимости причиной смертности. В 2011 г. ЮНИСЕФ опубликовал отчет по данным Росстата, согласно которому в России каждый 12-й подросток в возрасте 13–17 лет совершает попытку самоубийства.

**Цель исследования:** изучение частоты и структуры случаев суицидальной активности у детей и подростков в Краснодарском крае для дальнейшего усовершенствования мероприятий по снижению риска аутоагрессивного поведения.

**Материал и методы:** выполнен анализ показателей суицидальной активности у детей и подростков Краснодарского края за период 2020–2021 гг. Данные получены от специалистов психиатрической и педиатрической служб Краснодарского края, Управления Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю и Республике Адыгея (Краснодарстат), Управления ЗАГС Краснодарского края при поддержке ГБУЗ «МИАЦ».

**Результаты исследования:** в 2020 г. зарегистрировано 98 случаев аутоагрессивного поведения. Из них 70 (71,4%) случаев незавершенных суицидальных попыток, 25 (25,5%) случаев суицидальных высказываний и 3 (3,1%) завершённых суицида. В 2021 г. зарегистрировано 138 случаев суицидального поведения несовершеннолетних жителей края, из них 91 (65,9%) случаев незавершенных суицидальных попыток, 40 (29%) случаев суицидальных высказываний, намерений и угроз без совершения суицидальной попытки и 7 (5,1%) случаев завершённых суицидов. В контингенте лиц с незавершенными суицидальными попытками наблюдается значительное преобладание лиц женского пола — 79 (85,9%) и 75 (83,3%) человек в 2020 г. и 2021 г. соответственно, а также преобладание возрастной группы 15–17 лет — 48 (69,6%) и 68 (75,6%) человек в 2020 г. и 2021 г. соответственно. В структуре способов совершения незавершенных суицидальных попыток наиболее часто регистрировались отравления медикаментозными и другими веществами, а также самопорезы.

**Заключение:** проанализированы случаи незавершенных суицидальных попыток и количество смертей от суицида среди детей и подростков края в разбивке по возрасту и полу. Выявлены основные способы реализации аутоагрессивного поведения, представленность в различных районах Краснодарского края, а также освещены мероприятия, проводимые амбулаторной и стационарной психиатрическими службами с целью профилактики суицидального поведения у исследуемого контингента.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** суицидальная активность, аутоагрессивная активность, завершённый суицид, суицидальная попытка, дети, подростки.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Бойко Е.О., Васянина Ю.Ш., Мыльникова Ю.А., Александрия Е.К. Распространенность и варианты суицидального поведения детей и подростков Краснодарского края. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):223–227. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-223-227.

## Prevalence of suicidal behavior in children and adolescents of the Krasnodar Territory

Е.О. Boyko<sup>1</sup>, Yu.Sh. Vasyanina<sup>2</sup>, Yu.A. Mylnikova<sup>1,2</sup>, E.K. Aleksanyan<sup>2</sup><sup>1</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation<sup>2</sup>Specialized State Clinical Psychiatric Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** according to the World Health Organization (WHO), every year about 700,000 people die as a result of suicide. In the age group of 15–19 years, suicide is the fourth leading cause of death. In 2011 UNICEF released the report based on the Federal Service for State Statistics (Rosstat) data, according to which every twelfth teenager aged 13–17 years is trying to commit suicide in Russia.

**Aim:** to study the frequency and case structure of suicidal activity in children and adolescents in the Krasnodar Territory for further improvement of measures to reduce the risk of autoaggressive behavior.

**Patients and Methods:** the article presents the analysis of indicators concerning suicidal activity in children and adolescents of the Krasnodar Territory for the period 2020–2021. The data were obtained from specialists of the psychiatric and pediatric service of the Krasnodar Territory, the Directorate of the Federal Service for State Statistics of the Krasnodar Territory and the Republic of Adygea (Krasnodarstat), and the Directorate for Registry Offices of the Krasnodar Territory with the support of Medical Information and Analytical Center.

**Results:** in 2020, 98 cases of autoaggressive behavior were registered. Of these, 70 (71.4%) cases of incomplete suicide attempts, 25 (25.5%) cases of suicidal statements and 3 (3.1%) completed suicides. In 2021, there were 138 cases of suicidal behavior of minor residents registered in the Krasnodar Territory, of which 91 (65.9%) cases of incomplete suicide attempts, 40 (29%) cases of suicidal statements, intentions and threats without committing a suicide attempt, and 7 (5.1%) cases of completed suicides. In the contingent of persons with incomplete suicidal

attempts (90 minors), there was a significant predominance of females 79 (85.9%) and 75 (83.3%) people in 2020 and 2021, respectively, as well as the predominance of the age group of 15–17 years old 48 (69.6%) and 68 (75.6%) people in 2020 and 2021, respectively. In the structure of the methods concerning committing incomplete suicidal attempts, the administration of medications and other substances, as well as self-harm, were most commonly recorded.

**Conclusion:** incomplete suicide attempts and the number of suicide deaths among children and adolescents of the Krasnodar Territory were analyzed by age and sex. The main ways of implementing auto-aggressive behavior, representation in various regions of the Krasnodar Territory, as well as the measures conducted by outpatient and inpatient psychiatric services in order to prevent suicidal behavior in the study cohort were identified.

**KEYWORDS:** suicidal activity, autoaggressive activity, completed suicide, suicidal attempt, children, adolescents.

**FOR CITATION:** Boyko E.O., Vasyanina Yu.Sh., Mylnikova Yu.A., Aleksanyan E.K. Prevalence of suicidal behavior in children and adolescents of the Krasnodar Territory. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(3):223–227 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-223-227.

## ВВЕДЕНИЕ

Мост Золотые Ворота в г. Сан-Франциско (США) входит в двадцатку самых больших висячих мостов в мире и на протяжении длительного времени пользуется определенной популярностью у самоубийц. Многие из выживших впоследствии сообщают, что пожалели о своем поступке в первые же секунды. Размышляя, планируя или совершая попытку суицида, люди не всегда действительно хотят умереть. Суицидальное поведение имеет много предикторов, среди которых весомую роль играют социально-демографические и клинику-психологические факторы. Исследования показывают, что эмоционально-волевая неустойчивость, импульсивность, негативизм, тревожность и конфликтность часто лежат в основе социальной дезадаптации подростков, формируя почву для аутоагрессивного поведения [1, 2].

В подростковом возрасте формируются основные коммуникативные навыки, ценностные ориентиры, мотивационные установки и межличностное общение приобретает особую значимость. В период пандемии COVID-19 особенно важно уделять внимание профилактике самоубийств, когда многие факторы риска суицидального поведения присутствуют в жизни большого количества людей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) придает большое значение анализу факторов риска развития суицидального поведения с целью оптимизации оказания помощи в психиатрической практике. По данным ВОЗ, за 2019 г. более 700 тыс. человек умерли в результате самоубийства, а в возрастной группе 15–29 лет самоубийства занимают четвертое место среди ведущих причин смертности [3, 4]. Согласно отчету Детского фонда Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ), составленному по данным Росстата и опубликованному в 2011 г., в России каждый 12-й подросток в возрасте 13–17 лет совершает попытки добровольно уйти из жизни [5, 6]. Жизненные трудности, с которыми сталкиваются подростки, зачастую кажутся непреодолимыми и приводят к крайней, экстремальной реакции — добровольному уходу из жизни [6–9]. Для предупреждения самоубийств ВОЗ публикует рекомендации по реализации концепции LIVE LIFE, в рамках которой отдельное внимание уделяется стратегиям по своевременному выявлению предикторов формирования суицидального поведения, повышению защитных факторов и последующему наблюдению за суицидентами [4]. Эти стратегии позволяют формировать комплекс превентивных мер, направленных на повышение социальной адаптивности, стрессоустойчивости, противостояние буллингу, а также на совместную работу со службами психолого-педагогической поддержки.

**Цель исследования:** анализ показателей суицидальной активности (аутоагрессивных действий) у детей и подростков Краснодарского края с последующей оптимизацией комплекса превентивных мер по предотвращению аутоагрессивного поведения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом изучения стали случаи аутоагрессивного поведения детей и подростков Краснодарского края, зарегистрированные в период 2020–2021 гг. Эпидемиологический анализ проводился на основе данных, полученных от специалистов психиатрической и педиатрической служб Краснодарского края, Управления Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю и Республике Адыгея (Краснодарстат), Управления ЗАГС Краснодарского края при поддержке ГБУЗ «МИАЦ».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди детей и подростков Краснодарского края в 2020 г. зарегистрировано 98 случаев суицидального поведения, в 2021 г. — 138 случаев. Структура случаев аутоагрессивного поведения приведена в таблице 1. В контингенте лиц с незавершенными суицидальными попытками наблюдается значительное преобладание лиц женского пола — 79 (85,9%) и 75 (83,3%) человек в 2020 г. и 2021 г. соответственно, а также преобладание возрастной группы 15–17 лет — 48 (69,6%) и 68 (75,6%) человек в 2020 г. и 2021 г. соответственно.

Анализ незавершенных суицидальных попыток показал, что ведущим способом ухода из жизни является отравление медикаментозными и другими веществами (табл. 2). Далее по распространенности следуют самопорезы, прыжок с высоты, прыжок под движущийся автотранспорт, попытки суицида путем повешения и сочетанные повреждения.

Анализ распределения суицидальных попыток по территориальному признаку показал, что наибольшее число незавершенных суицидальных попыток зарегистрировано в крупных городах края: в Краснодаре — 11 (15,7%) и 33 (36,3%) случая, Новороссийске — 7 (10%) и 4 (4,4%) случая, Сочи — 13 (18,6%) и 5 (5,5%) случаев в 2020 г. и 2021 г. соответственно, в Армавире — 4 (4,4%) случая в 2021 г. Уровень суицидальности среди подростков достоверно выше в городах по сравнению с сельской местностью ( $p < 0,05$ ). Отмечается прямая корреляционная взаимосвязь частоты суицидов и плотности населения. В пределах одного города случаи завершеного суицида чаще встречаются в центральных округах, а незавершенные попытки — на окраинах.

**Таблица 1.** Структура случаев аутоагрессивного поведения, зарегистрированных среди детей и подростков Краснодарского края в период 2020–2021 гг.

**Table 1.** Case structure of autoaggressive behavior registered in minor residents of the Krasnodar Territory from 2020 to 2021

Случаи аутоагрессивного поведения Cases of autoaggressive behavior	Год / Year	
	2020 (n=98)	2021 (n=138)
Незавершенные суицидальные попытки, n (%) Incomplete suicidal attempts, n (%)	70 (71,4)	91 (65,9)
Суицидальные высказывания, намерения и угрозы без совершения суицидальной попытки, n (%) / Suicidal statements, intentions and threats without committing a suicidal attempt, n (%)	25 (25,5)	40 (29)
Завершенный суицид, n (%) Completed suicide, n (%)	3 (3,1)	7 (5,1)

В 2021 г. в структуре случаев суицидальных высказываний или намерений без совершения суицидальных попыток (n=40) сохраняется тенденция к преобладанию лиц женского пола — 35 (87,5%) человек. Анализ возрастных групп выявил преобладание лиц подросткового возраста: 15–17 лет — 21 (52,5%) случаев, 10–14 лет — 19 (47,5%) случаев, 5–9 лет — не зарегистрировано ни одного случая. Возрастание частоты суицидальной активности в подростковом возрасте связано с пубертатным кризом, выступающим фактором риска развития различных поведенческих расстройств, в том числе суицидальных. Аутоагрессивное поведение в группе подростков 14–17 лет характеризуется демонстративными самоповреждениями, совершаемыми на фоне эмоционального напряжения, спровоцированного актуальными конфликтами. Для подростков характерны импульсивность, эмоционально-волевая неустойчивость, легкость возникновения дисфорических реакций, поиск новых ощущений, дезадаптивные копинг-стратегии, низкий уровень самоконтроля [2, 10, 11].

Наиболее часто аутоагрессивное поведение наблюдается среди подростков из неполных семей (p<0,05), где не уделяется должного внимания воспитанию или характерны дезадаптивные типы воспитания. Спровоцировать аутоагрессивные действия могут реакции на утрату одного или обоих родителей, разлуку с близкими, а также конфликтные отношения с отчимом или мачехой. Различные импульсивные аффективные реакции родителей в дисфункциональных семьях еще больше усугубляют проявления эмоционального дискомфорта ребенка [10, 12, 13].

Среди основных причин суицидальных высказываний, попыток, тенденций и незавершенных суицидов в исследуемой выборке отмечались конфликтные отношения в родительской или приемной семье, конфликты со сверстниками или объектом влюбленности, с педагогами или воспитателями образовательных учреждений (табл. 3). В большинстве случаев специалисты психиатрической службы не смогли достоверно установить причину суицидального поведения.

Установлено, что в 2021 г. несовершеннолетние лица, умершие от завершенного суицида (n=7), никогда не обращались за оказанием специализированной медицинской помощи к врачам-психиатрам или психотерапевтам.

**Таблица 2.** Анализ способов совершения незавершенных суицидальных попыток среди несовершеннолетних лиц Краснодарского края в период 2020–2021 гг. (количество случаев)

**Table 2.** Analysis of methods concerning incomplete suicide attempts among minor residents of the Krasnodar Territory from 2020 to 2021 (number of cases)

Способ Method	Год / Year	
	2020 (n=70)	2021 (n=91)
Отравление медикаментозными и другими веществами / Poisoning by drugs and other substances	32 (45,7%)	47 (51,6%)
Самопорезы* / Self-harm*	29 (41,42%)	41 (45,1%)**
Прыжок с высоты / Jumping from height	5 (7,14%)	1 (1,1%)
Прыжок под движущийся автотранспорт Jumping in front of a moving vehicle	1 (1,42%)	1 (1,1%)
Повешение / Hanging	1 (1,42%)	0
Сочетанные повреждения / Mixed injuries	2 (2,9%)	1 (1,1%***)

**Примечание.** \* Преимущественно самопорезы поверхностных вен запястья; \*\* из них одна повторная попытка; \*\*\* отравление медикаментозными средствами в сочетании с повреждением вен.

**Note.** \* Mostly self-harm of the superficial carpal veins; \*\* of these, one repeated attempt; \*\*\* drug poisoning combined with vein injuring.

**Таблица 3.** Основные причины суицидального поведения среди детей и подростков Краснодарского края в период 2020–2021 гг.

**Table 3.** The main reasons of suicidal behavior among minor residents of the Krasnodar Territory from 2020 to 2021

Причина / Reason	Год / Year	
	2020 (n=95)	2021 (n=135)
Конфликтные отношения в родительских или приемных семьях, n (%) Conflicts in birth or adoptive families, n (%)	24 (25,3)	23 (17)
Конфликты со сверстниками или объектом влюбленности, n (%) Conflicts with peers or beloved one, n (%)	17 (17,9)	14 (10,4)
Конфликты с педагогами или воспитателями образовательных учреждений, n (%) Conflicts with teachers or daycare workers in educational establishments, n (%)	1 (1)	2 (1,5)
Другие или неустановленные причины, n (%) Other or unspecified reasons, n (%)	53 (55,8)	96 (71,1)

По оперативным данным за 2021 г., в трех случаях причиной самоубийства послужили конфликты в семье, однако достоверно определить причины, приведшие к завершенному суициду несовершеннолетних, в большинстве случаев не представляется возможным.

#### Анализ комплекса превентивных мер

Специалистами психиатрической службы Краснодарского края оказывается психиатрическая и психолого-пси-

хотерапевтическая помощь детям и подросткам в рамках селективной и антикризисной профилактики суицидов. В случае отказа от оказания психиатрической помощи дети и подростки получают психологическую и психолого-педагогическую помощь.

Специализированная помощь оказывается в соответствующих профильных отделениях медицинских организаций. Большая часть детей и подростков получают психолого-психиатрическую помощь в амбулаторных условиях, включающую персонализированную психотерапевтическую поддержку детям и их семьям, а также медико-социальную реабилитацию под наблюдением районных психиатров. В данных учреждениях с помощью комплексного подхода осуществляется психолого-психиатрическое обследование детей и подростков, на основании которого назначается медикаментозная терапия в сочетании с психокоррекцией и освоением навыков, повышающих стрессоустойчивость и адаптивность личности.

В стационарных условиях проводится индивидуальная коррекционная работа, направленная на расширение представлений о собственных индивидуально-типологических особенностях, способствующих суицидальному поведению, возможностях противостоять суицидальным тенденциям с опорой на сильные стороны личности, а также обучение коммуникативным навыкам, улучшающим межличностные взаимодействия и способствующим конструктивному решению проблем.

В амбулаторной практике основное внимание направлено на меры первичной профилактики: интервьюирование, анкетирование, скрининг-тесты, опросники для выявления степени информированности о суициде у подростков, а также на неспецифическую профилактику суицидального поведения у детей и подростков, особенно из групп риска или имеющих отягощенный анамнез по аутоагрессивному поведению.

Актуальным направлением психопрофилактики выступает групповая психотерапия, которая включает: ситуационные ролевые игры, элементы психодрамы, гештальт-терапию, групповую суггестию, арт-терапевтические техники. В качестве основных мишеней для коррекции выступают: высокий уровень агрессии, тревожности и эмоционально-волевой неустойчивости; конфликтные взаимоотношения; комплекс неполноценности; нарушения самоконтроля и самооценки.

Психотерапевтическая работа проводится и с родителями ребенка. Психиатрической службой Краснодарского края разработаны психообразовательные программы для родственников лиц с суицидальным поведением в анамнезе, которые включают в себя необходимые знания факторов риска развития суицидального поведения, а также факторов защиты и профилактики, которые способствуют улучшению лечебного взаимодействия, снижению рисков обострений психических и поведенческих расстройств. Психообразовательные мероприятия включают в себя социально-психологическую поддержку семьям, социально-правовое просвещение, направлены на снижение стигматизации и самостигматизации подростков. В циклах занятий включены сведения о распространенности, причинах формирования и развития, клинических особенностях суицидального поведения. В доступной форме излагается информация о современных возможностях медикаментозного и психотерапевтического лечения в зависимости от этапности терапии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В структуре случаев аутоагрессивного поведения детей и подростков Краснодарского края в период 2020–2021 гг. мы видим преобладание незавершенных суицидальных попыток и суицидальных высказываний ( $n=226$ ) над завершенными суицидами ( $n=10$ ). Согласно полученным результатам среди факторов риска незавершенного суицида и суицидальных намерений на первый план выступают межличностные конфликты в семьях, с ровесниками в референтных группах, с преподавателями и педагогами дополнительного образования. Таким образом, можно сделать вывод о ведущей роли семьи в формировании суицидального поведения у детей и подростков и о необходимости включения семьи в комплекс мероприятий по профилактике суицидального поведения, а также профилактике суицидального поведения в подростковой среде. Микросоциальные факторы риска чаще выступают как прогностически более значимые. Среди них ведущее значение приобретают внутрисемейные конфликты. В этой связи особую актуальность имеют различные методы семейной психокоррекции и психотерапии, направленные на гармонизацию межличностных отношений всех членов семьи, что способствует улучшению психического состояния, снижению числа обострений психических и поведенческих расстройств у детей и подростков. Необходимо подчеркнуть особую роль родителей в терапевтическом процессе, которая опирается на знания психологических особенностей подросткового возраста, получаемые в рамках психообразовательных программ, проводимых психиатрической службой Краснодарского края. Психокоррекционная и психообразовательная работа с семьями суицидентов начинается в условиях стационаров, куда для оказания первичной медицинской помощи после суицидальной попытки госпитализируются дети и подростки, а также в амбулаторных условиях при обращении пациентов за помощью к врачам-психиатрам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Залог благополучного развития любого общества — психическое и физическое здоровье молодежи. Наиболее актуальными мерами, снижающими риски развития суицидального поведения у детей и подростков, являются методы первичной профилактики, направленные на биологические, социальные и психологические предикторы формирования аутоагрессивного поведения. Приоритетным направлением деятельности специализированной психиатрической помощи является повышение ее качества и доступности как на территории Краснодарского края, так и в других регионах Российской Федерации.

## Литература

1. Любов Е.Б., Зотов П.Б., Банников Г.С. Самоповреждающее поведение подростков: дефиниции, эпидемиология, факторы риска и защитные факторы. Сообщение I. Суицидология. 2019;3:16–46. DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-16-46.
2. Холмогорова А.Б., Воликова С.В. Основные итоги исследований факторов суицидального риска у подростков на основе психосоциальной многофакторной модели расстройств аффективного спектра. Медицинская психология в России. 2012;2(13). (Электронный ресурс.) URL: [http://www.medpsy.ru/mpri/archiv\\_global/2012\\_2\\_13/nomer/nomer11.php](http://www.medpsy.ru/mpri/archiv_global/2012_2_13/nomer/nomer11.php) (дата обращения: 17.01.2022).
3. Кошенова М.И., Волохова В.И. Суицидальное поведение подростков XXI века: мифы и реальность. PEM: Psychology. Educology. Medicine. 2019;(1):72–90. (Электронный ресурс.) URL: [pem.esrae.ru/24-250](http://pem.esrae.ru/24-250) (дата обращения: 17.01.2022).

4. World Health Statistics (World Health Organization) (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news/item/17-06-2021-one-in-100-deaths-is-by-suicide> (дата обращения: 17.01.2022).
5. Статистический сборник «Здравоохранение в России». Федеральная служба государственной статистики (Росстат). 2019.
6. Колодина М.И., Марусева А.А., Эсатова Э.С. и др. Суицидальное поведение как следствие аффективных расстройств у детей и подростков. *Colloquium-journal*. 2020;35:45–49. DOI: 10.24412/2520-2480-2020-3587-45-49.
7. Банников Г.С., Павлова Т.С., Кошкин К.А., Летова А.В. Потенциальные и актуальные факторы риска развития суицидального поведения подростков (обзор литературы). *Суицидология*. 2015;421:21–31.
8. Абдуллаева В.К. Влияние стилей родительского воспитания на формирование суицидальных тенденций у подростков. *Вопросы науки и образования*. 2019;6(52):54–58.
9. Пырьев Е.А., Очеретина Ю.А. Эмоциональные мотивы суицидального поведения подростков. *Вестник Пермского университета*. 2020;4:596–609. DOI: 10.17072/2078-7898/2020-4-596-609.
10. Шилыева И.Ф., Астахова А.В. Особенности суицидального поведения в подростковом возрасте. *Вестник Прикамского социального института*. 2018;1(79):148–152.
11. Григорьева А.А. Выявление риска суицидального поведения у подростков в общеобразовательных школах. *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие*. 2019;3:513–523. DOI: 10.23888/humJ20193513-523.
12. Кравченко Н.Е., Зикеев С.А. Особенности семейного окружения у подростков, госпитализированных бригадами скорой психиатрической помощи в связи с незавершенными суицидальными попытками. *Deutsche Internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft*. 2021;18:36–37. DOI: 10.24412/2701-8369-2021-18-36-37.
13. Гонохова Т.А., Благовская Е.В. Профилактика суицидального поведения подростков как один из аспектов формирования здорового пути. *Проблемы современного педагогического образования*. 2019;62-2:282–285.

## References

1. Lyubov E.B., Zotov P.B., Bannikov G.S. Self-harming behavior of adolescents: definitions, epidemiology, risk factors and protective factors. *The Message I. Suicidologia*. 2019;3:16–46 (in Russ.). DOI: 10.32878/suiciderus.19-10-04(37)-16-46.
2. Cholmogorova A.B., Volikova S.V. Main results of suicidal risk factors studies in adolescents based on a psychosocial multifactorial model of affective spectrum disorders. *Medicinskaya psyhologiya v Rossii*. 2012;2(13). (Electronic resource.) URL: [http://www.medpsy.ru/mprj/archiv\\_global/2012\\_2\\_13/nomer/nomer11.php](http://www.medpsy.ru/mprj/archiv_global/2012_2_13/nomer/nomer11.php) (access date: 17.01.2022) (in Russ.).
3. Koshenova M.I., Volokhova V.I. Suicide behaviour of teenagers of XXI century: myths and reality. *REM: Psychology. Educology. Medicine*. 2019;1:72–90. (Electronic resource.) URL: [pem.esrae.ru/24-250](http://pem.esrae.ru/24-250) (access date: 17.01.2022) (in Russ.).
4. World Health Statistics (World Health Organization) (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/ru/news/item/17-06-2021-one-in-100-deaths-is-by-suicide> (access date: 17.01.2022).
5. Statistical Review "Healthcare in Russia". Federal State Statistics Service (Rosstat). 2019 (in Russ.).
6. Kolodina M.I., Maruseva A.A., Esatova E.S. et al. Suicidal behavior as a consequence of affective disorders in children and adolescents. *Colloquium-journal*. 2020;35:45–49 (in Russ.). DOI: 10.24412/2520-2480-2020-3587-45-49.
7. Bannikov G.S., Pavlova T.S., Koshkin K.A., Letova A.V. Potential and actual risk factors for the development of suicidal behavior in adolescents (literature review). *Suicidologia*. 2015;4(21): 21–31 (in Russ.).
8. Abdullaeva V.K. The influence of parenting styles on the formation of suicidal tendencies in adolescents. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2019;6(52):54–58 (in Russ.).
9. Pyriev E.A., Ocheretina Yu.A. Emotional motives of adolescents suicidal behavior. *Perm University Herald. Series "Philosophy. Psychology. Sociology"*. 2020;4:596–609 (in Russ.). DOI: 10.17072/2078-7898/2020-4-596-609.
10. Shilyaeva I.F., Astakhova A.V. Features of suicidal behavior in adolescence. *Bulletin of Prikamsky Social Institute*. 2018;1(79):148–152 (in Russ.).
11. Grigorieva A.A. Identification of the risk of suicidal behavior in adolescents in secondary schools. *Personality in a changing world: health, adaptation, development*. 2019;(3):513–523 (in Russ.). DOI: 10.23888/humJ20193513-523.
12. Kravchenko N.E., Zikeev S.A. Features of the family environment in adolescents hospitalized by emergency psychiatric teams in connection

with incomplete suicidal attempts. *Deutsche Internationale Zeitschrift für zeitgenössische Wissenschaft*. 2021;(18):36–37 (in Russ.). DOI: 10.24412/2701-8369-2021-18-36-37.

13. Gonokhova T.A., Blagovskaya E.V. Prevention of suicidal behavior in adolescents as one of the aspects of the formation of a healthy path. *Problems of modern pedagogical education*. 2019;62–2:282–285 (in Russ.).

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Бойко Елена Олеговна** — д.м.н., профессор, врач-психиатр, психиатр-нарколог, заведующая кафедрой психиатрии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-7692-2410.

**Васянина Юлия Шахиевна** — врач-психиатр, заведующая отделом детской психиатрии диспансерного отделения ГБУЗ «СКПБ № 1»; 350007, Россия, г. Краснодар, ул. Красная, д. 1.

**Мыльникова Юлия Андреевна** — к.м.н., врач-психиатр, психотерапевт, ассистент кафедры психиатрии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; заведующая отделением № 17 ГБУЗ «СКПБ № 1»; 350007, Россия, г. Краснодар, ул. Красная, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1812-9526.

**Алексаньян Елена Константиновна** — врач-психиатр отделения № 17 ГБУЗ «СКПБ № 1»; 350007, Россия, г. Краснодар, ул. Красная, д. 1.

**Контактная информация:** Мыльникова Юлия Андреевна, e-mail: [m\\_julia@mail.ru](mailto:m_julia@mail.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 12.04.2022.**

**Поступила после рецензирования 11.05.2022.**

**Принята в печать 03.06.2022.**

## ABOUT THE AUTORS:

**Elena O. Boyko** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Psychiatry, Kuban State Medical University; 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7692-2410.

**Yulia Sh. Vasyanina** — Psychiatrist, Head of the Department of Child Psychiatry of the Dispensary Department, Specialized State Clinical Psychiatric Hospital No. 1; 1, Krasnaya str., Krasnodar, 350007, Russian Federation.

**Yulia A. Mylnikova** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of Department of Psychiatry, Kuban State Medical University; 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; Head of Department No. 17, Specialized State Clinical Psychiatric Hospital No. 1; 1, Krasnaya str., Krasnodar, 350007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1812-9526.

**Elena K. Aleksanyan** — Psychiatrist, Department No. 17, Specialized State Clinical Psychiatric Hospital No. 1; 1, Krasnaya str., Krasnodar, 350007, Russian Federation.

**Contact information:** Yulia A. Mylnikova, e-mail: [m\\_julia@mail.ru](mailto:m_julia@mail.ru).

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

**There is no conflicts of interests.**

**Received 12.04.2022.**

**Revised 11.05.2022.**

**Accepted 03.06.2022.**



# XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания

## 18 – 21 октября 2022 г.

Уважаемые коллеги!

**Межрегиональная общественная организация  
«Российское респираторное общество» приглашает  
Вас принять участие в работе Конгресса**

(План мероприятий Министерства здравоохранения России на 2022г. Приказ № 278 от 22 апреля 2022 г. № 87.4)

**ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:** Российское респираторное общество, Министерство здравоохранения Российской Федерации (План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2020 год).

**МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:** г. Москва, площадь Европы, 2, Деловой центр «Рэдиссон Славянская».

К участию в работе Конгресса приглашаются врачи пульмонологи, фтизиатры, онкологи, педиатры, врачи функциональной диагностики, рентгенологи, организаторы здравоохранения, терапевты, врачи общей практики, торакальные хирурги, преподаватели, ординаторы, аспиранты, интерны, студенты.

**НАУЧНАЯ ПРОГРАММА КОНГРЕССА:** Пути совершенствования оказания пульмонологической помощи взрослым и детям от первичного звена до высокотехнологичной медицинской помощи.

Пандемия: вызовы пульмонологии • Эпидемиология заболеваний органов дыхания • Инновации в диагностике, лечении и профилактике заболеваний органов дыхания • Преемственность оказания пульмонологической помощи между педиатрами и врачами взрослой сети • Порядок и стандарты оказания медицинской помощи пациентам с заболеваниями органов дыхания • Клинические рекомендации – практики врача-пульмонолога • Орфанные заболевания • Интервенционная пульмонология: бронхоскопия, торакоскопия, криотерапия • Профессиональные заболевания легких • Иммунологические аспекты при инфекционных заболеваниях органов дыхания • Легочная гипертензия • Функциональные методы диагностики: кардиореспираторные нагрузочные тесты • Морфология для клиницистов • Рак легких: современные рекомендации по диагностике и лечению • Медицина сна • Образовательные программы в пульмонологии • Формирование здорового образа жизни у граждан Российской Федерации в вопросах респираторного здоровья • Воросы реабилитации после COVID-19.

**ЗАЯВКИ НА УЧАСТИЕ** в научной программе Конгресса принимаются до **1 августа 2022 г.**

через сайт [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru). Правила оформления заявки – на сайте [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru). Тел. 8 (495) 940-63-31

### ТЕЗИСЫ

Тезисы конгресса принимаются бесплатно. Материалы должны быть высланы через сайт [www.spulmo.ru](http://www.spulmo.ru) не позднее 20 августа 2022 г. (правила оформления на сайте).

### КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо подать Заявку на участие объемом не более 2 страниц текста, состоящую из резюме с указанием работ и информации об авторе (фамилия, дата рождения, должность, организация, город, страна, номер телефона и адрес электронной почты для связи с автором).

Заявку необходимо прислать до 1 сентября 2022 г. по e-mail: [rropulmo@mail.ru](mailto:rropulmo@mail.ru) с пометкой: «Конкурс молодых ученых».

### ПО ВОПРОСАМ РЕГИСТРАЦИИ

e-mail: [reg@efmedsys.ru](mailto:reg@efmedsys.ru),  
e-mail: [e-lineva@list.ru](mailto:e-lineva@list.ru)

### ЛОГИСТИКА И ПРОЖИВАНИЕ

e-mail: [pulmocongress@yandex.ru](mailto:pulmocongress@yandex.ru)  
тел.: 8 (903) 132-73-02, 8 (495) 204-18-53

### ВЫСТАВКА

В рамках работы Конгресса состоится выставка лекарственных препаратов, медицинского оборудования, новых технологий, информационно-издательских групп.

Заявки на участие в выставке принимаются до 15 октября 2022 г.

e-mail: [pulmokongress@mail.ru](mailto:pulmokongress@mail.ru)  
[angelkam@yandex.ru](mailto:angelkam@yandex.ru)

Тел.: 8 (495) 730-56-49, 8 (910) 465-19-06

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236

## Боль в горле. Перекрестье проблем и поиски решений

Е.Ю. Радциг<sup>1</sup>, А.В. Гуров<sup>1,2</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Представлен краткий обзор существующих проблем терапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся болью в горле. Боль в горле является одним из самых частых поводов для назначения системных антибактериальных препаратов в качестве базисной терапии, что, в свою очередь, способствует росту антибиотикорезистентности. В последние годы значительное внимание уделяется влиянию антибактериальной терапии на качественно-количественный состав микробиоты. В обзоре рассматриваются возможности проведения успешной этиотропной терапии в условиях низкого риска развития антибиотикорезистентности и отсутствия отрицательного влияния на микробиоту ротоглотки. Приводятся современные данные, характеризующие фармакологическую активность нерибосомального антимикробного пептида бактериального происхождения грамицидина С и антисептического средства цетилпиридиния хлорида (ЦПХ). Наибольшей эффективности при использовании топических препаратов можно достичь благодаря комбинированному воздействию нескольких синергично действующих компонентов. В обзоре обсуждается возможность комбинированного применения грамицидина С и ЦПХ без риска развития антибиотикорезистентности и влияния на микробиоту. Авторы приходят к заключению, что при выборе препаратов для топической этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле, целесообразно использовать биоценозсберегающую терапию.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** грамицидин С, нерибосомальные антимикробные пептиды, цетилпиридиния хлорид, топическая этиотропная терапия, бактерицидное действие, антибиотикорезистентность, микробиоценозсберегающая терапия, фарингит, тонзиллофарингит.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Радциг Е.Ю., Гуров А.В. Боль в горле. Перекрестье проблем и поиски решений. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):228–236. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236.

## Sore throat. Crossing problems and finding solutions

E.Yu. Radtsig<sup>1</sup>, A.V. Gurov<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>L.I. Sverzhevskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article presents a brief review of the current issues relating to the treatment of acute infectious inflammatory diseases associated with sore throat. Painful throat is one of the most common reasons for the administration of systemic antibacterial drugs as a baseline therapy which, in turn, may facilitate a rise in antibiotic resistance. Recently the focus has shifted to the antibacterial therapy impact on the qualitative and quantitative composition of the microbiota. The review elucidates the opportunities of successful etiotropic therapy amid a low risk of the antibiotic resistance development and a lack of the adverse effects on the oropharyngeal microbiota. Updated information is provided characterizing the pharmacological activity of a bacterium-produced non-ribosomal antimicrobial peptide Gramicidin S and Cetylpyridinium chloride, an antiseptic agent. The highest potency of topical medications can be achieved due to the combined action of multiple synergistic components. A potential combined use of Gramicidin S and Cetylpyridinium chloride is discussed in the review from the standpoint of the risk of antibiotic resistance and the impact on microbiota. The authors conclude that for the treatment of infectious inflammatory diseases of the upper respiratory tract associated with sore throat it is advisable to select biocenosis-saving topical etiotropic therapy.

**KEYWORDS:** Gramicidin S, non-ribosomal antimicrobial peptides, Cetylpyridinium chloride, topical etiotropic therapy, bactericidal activity, antibiotic resistance, microbiocenosis-saving therapy, pharyngitis, tonsillopharyngitis.

**FOR CITATION:** Radtsig E.Yu., Gurov A.V. Sore throat. Crossing problems and finding solutions. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):228–236 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-228-236.

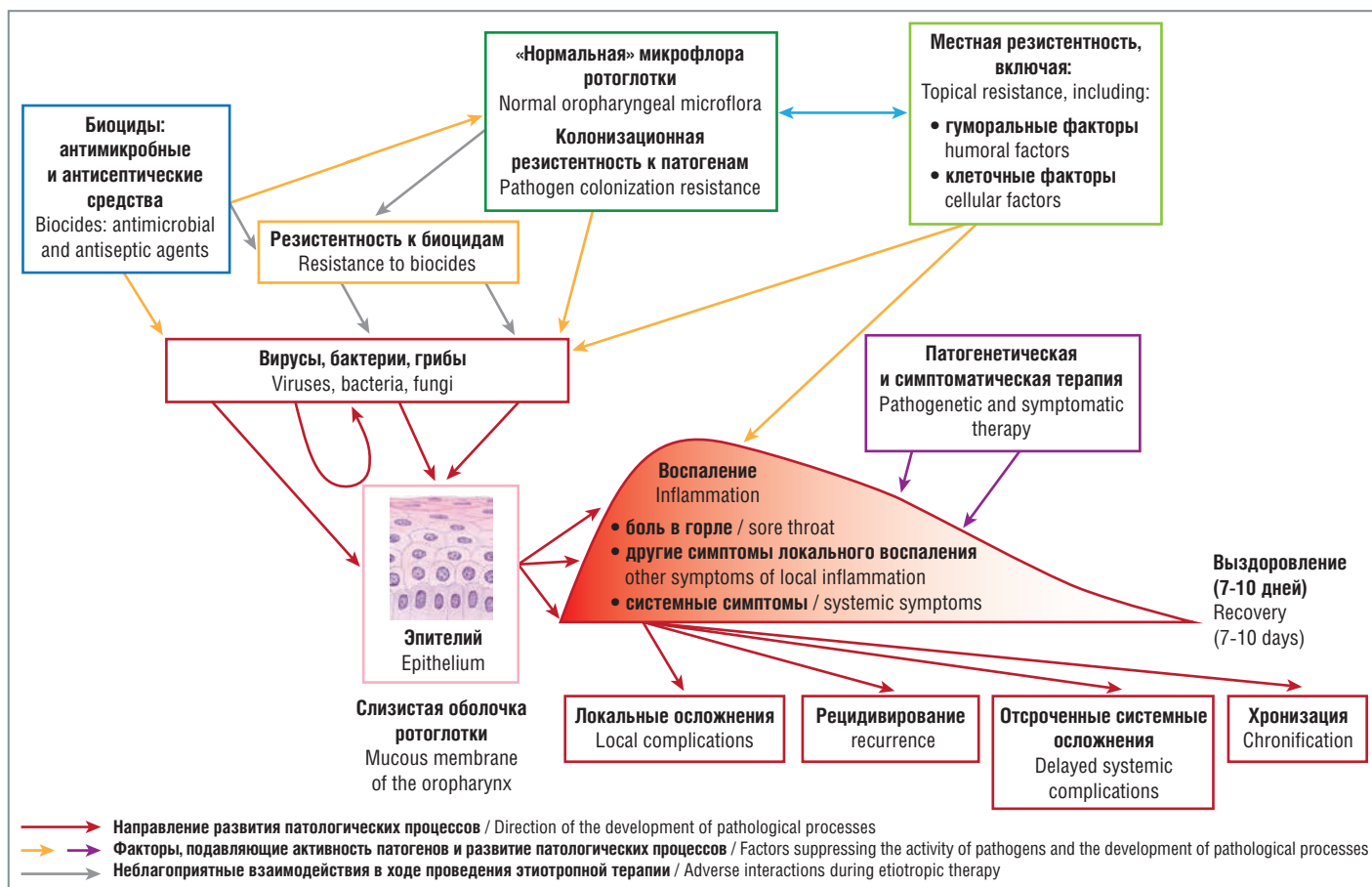
### ВВЕДЕНИЕ

Боль в горле, развивающаяся в результате инфекционного воспаления верхних дыхательных путей, служит одним из наиболее частых поводов обращения пациентов всех возрастов к специалистам амбулаторного звена, включая оториноларингологические, терапевтические, педиатрические службы, а также семейных врачей и врачей общей практики. Наиболее часто данный симптом возникает при острых респираторных инфекциях (ОРВИ, ОРЗ, назо-

фарингит, ларингофарингит), а также на фоне изолированного поражения глотки (фарингит, тонзиллит, тонзиллофарингит) [1–3].

Актуальность проблемы терапии состояний, сопровождающихся болью в горле, помимо значительной распространенности самих заболеваний, определяется еще рядом аспектов (см. рисунок). Так, несмотря на особенности этиологии, которые кратко будут обсуждаться ниже, боль в горле на протяжении многих десятков лет является одним





**Рисунок.** Схема взаимосвязей основных аспектов проблемы терапии боли в горле

**Figure.** Cluster diagram of the key aspects of sore throat therapy

из самых частых поводов для назначения системных антибактериальных препаратов в качестве базисной терапии [4–6]. В свою очередь, высокая частота применения системных антибактериальных препаратов для лечения боли в горле во многом способствует дальнейшему росту антибиотикорезистентности [6, 7]. Наконец, значительное внимание в последние годы уделяется влиянию антибактериальной терапии на качественно-количественный состав микробиоты [8].

### Этиология инфекционных заболеваний, сопровождающихся болью в горле

Среди этиологических факторов инфекционных заболеваний, сопровождающихся болью в горле, вне зависимости от возраста пациентов, доминируют респираторные вирусы (аденовирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы гриппа В и парагриппа, респираторно-синтициальный вирус, риновирус, бокавирус, метапневмовирус). У детей младше 3 лет частота воспалительных заболеваний глотки вирусной этиологии может достигать 80–90%, но по мере взросления возрастает доля «бактериального» генеза данного заболевания (24% в дошкольном возрасте против 52% в старшем школьном возрасте) [7, 9, 10]. По данным результатов исследований, проведенных в период пандемии COVID-19, вирус SARS-CoV-2 (штаммы дельта и омикрон) также может быть причиной возникновения боли в горле на фоне легкого течения инфекции [11].

Несмотря на то, что, по данным литературы, среди бактериальных возбудителей (особенно у детей

от 3 лет и подростков до 15 лет) лидирующая роль по частоте и клинической значимости отводится *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА)) [2, 7, 9], существуют работы, в которых исследователи демонстрируют меньшую значимость этого возбудителя в генезе острого тонзиллофарингита у педиатрических пациентов [10, 12].

По результатам исследований, нацеленных на выявление этиологической значимости других возбудителей, обсуждается возможная этиологическая роль гемолитических стрептококков групп С и G, *Fusobacterium necrophorum*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* [9, 13, 14].

### Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся болью в горле

В соответствии с современными отечественными и международными клиническими рекомендациями инфекции, вызываемые БГСА, требуют лечения с применением системных антибактериальных препаратов с целью предупреждения развития метатонзиллярных и системных осложнений. В настоящее время «золотым стандартом» для подтверждения стрептококковой этиологии заболевания являются экспресс-тесты, основанные на выявлении антигенов или ДНК возбудителя, хотя использование клинических шкал (Centor score, McIsaac score, FeverPain) также допускается. Следует подчеркнуть, что проведение экспресс-тестов не рекомендуется

в возрастных категориях, для которых БГСА-этиология не является преобладающей (дети младше 3 лет, пациенты старше 50 лет). У детей старше 3–5 лет и подростков в сомнительных случаях (при расхождении результатов экспресс-диагностики с клиническими шкалами), а также в группах риска по развитию осложнений рекомендуется проведение классического бактериологического метода исследования [7, 9, 15].

С учетом сохраняющейся высокой чувствительности БГСА к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, препаратами первой линии терапии являются пенициллины (предпочтительно применение амоксициллина). В случаях аллергии на препараты пенициллинов назначаются цефалоспорины, а при непереносимости всей  $\beta$ -лактамной группы — макролиды. Однако следует учитывать, что за последнее десятилетие отмечается существенный рост устойчивости БГСА к препаратам этой группы, а также к линкозамидам. Во всех остальных случаях абсолютное большинство клинических руководств рекомендуют проводить лишь симптоматическую терапию, направленную на купирование боли и других сопутствующих жалоб [2, 7, 9, 15]. Обсуждается применение топических препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами, а также анестетиков и антисептиков [16, 17].

Среди причин для отказа от применения именно системных антибиотиков отмечаются риски формирования устойчивости, развития системных нежелательных явлений и отрицательного влияния на микробиоту макроорганизма. Для сокращения использования системных антибактериальных препаратов рекомендуется строгое следование клиническим руководствам (тщательная, последовательная клиническая и лабораторная диагностика) — так называемый «умный» выбор терапии, тактика отсроченного назначения препаратов. Кроме того, в ряде обзоров отмечается, что даже нелеченые случаи БГСА-фарингитов склонны к самоизлечению, и с учетом низкой частоты развития отсроченных осложнений обсуждается возможность отказа от применения системных антибактериальных препаратов у иммунокомпетентных пациентов [15].

Несмотря на активно предпринимаемые усилия, включая создание клинических руководств, различные образовательные проекты и контроль за назначениями, медицинское сообщество испытывает значительные затруднения в реализации стратегий снижения частоты использования системных противомикробных препаратов среди практикующих специалистов различных стран, в том числе стран Европы и Америки с высокоразвитыми системами здравоохранения [2, 4, 6, 18].

Согласно результатам проведенных исследований инфекционно-воспалительные заболевания, сопровождающиеся болью в горле, в значительной степени снижают качество жизни пациентов. Большинство обратившихся за медицинской помощью связывают более выраженную боль именно с развившейся инфекцией, что во многом определяет выбор врача в пользу этиотропной терапии [19].

При более тщательном изучении этиологического профиля с одновременной детекцией вирусных и бактериальных возбудителей очень часто выявляются вирусно-бактериальные ассоциации [3, 10, 11, 20]. Однако авторам не удалось найти публикации результатов исследований, в которых наряду с выявлением вирусных и/или бактериальных возбудителей одновременно прово-

дилось бы комплексное исследование их этиологической значимости по классическим серологическим методикам. В то же время в клинической практике при обсуждении этиотропной терапии не учитывается классический тезис: вирусы открывают ворота очага воспаления для экспансии бактерий, а также тот факт, что в реальности на слизистой оболочке ротоглотки одновременно присутствуют и вирусные, и бактериальные патогены. Именно в отношении патогенеза острого фарингита/тонзиллофарингита логично допустить постепенный, не сразу обозначаемый клиническими маркерами переход преобладающей этиологической роли от вирусов к бактериям, что, возможно, и отражается данными исследований, одновременно выявляющих вирусное и бактериальное присутствие [10, 20, 21].

Наконец, авторы обращают внимание на сочетание двух важных тенденций. С одной стороны, желание уйти от повсеместного применения системных антибактериальных препаратов широкого спектра действия с целью снизить давление на микроорганизмы в целом и в первую очередь снизить агрессивное воздействие на региональные биотопы и микробиом пациента. Следует отметить при этом, что даже в странах с самым высоким уровнем здравоохранения применение узконаправленных антибиотиков потребует проведения значительного комплекса диагностических мероприятий в режиме, приближающемся к режиму реального времени, что в настоящее время является трудноосуществимой стратегией [8]. Вторая важная тенденция заключается в активном применении препаратов, обладающих способностью преодолевать основные механизмы формирования микробной устойчивости, что также может обеспечить снижение угрозы распространения антибиотикорезистентности [22].

Не вдаваясь в подробное описание самих механизмов реализации устойчивости бактерий к действию противомикробных средств, отметим, что в основе их развития можно выделить два принципиально важных направления: мутации в собственном геноме и приобретение генов резистентности посредством горизонтального переноса, в том числе через плазмиды. Двумя другими важнейшими аспектами устойчивости микроорганизмов к действию противомикробных препаратов являются уменьшение их метаболической активности, в частности переход в состояние персистеров, и формирование биопленок. Оценивая перспективы преодоления резистентности и толерантности, следует признать, что с эволюционной точки зрения создание средств, воздействующих на возбудителя инфекции при полном отсутствии риска формирования резистентности, крайне маловероятно. Более реалистичный подход — разработка препаратов, действующих одновременно на несколько мишеней в бактериальной клетке [23].

К таким препаратам относятся антимикробные пептиды, в частности наиболее подробно изученные и длительно применяемые антимикробные полипептиды (АМП) микробного происхождения [24]. Топическое применение АМП благодаря прямому попаданию в очаг воспаления в адекватной и безопасной концентрации позволяет в большей мере, чем системное введение антибактериальных препаратов, добиваться быстрой и полной эрадикации возбудителя, купирования воспаления и болевого синдрома. В отличие от классических антибактериальных препаратов АМП действуют одновременно на несколько мишеней, основной из которых является цитоплазма-

тическая мембрана бактериальной клетки. Гибель микроорганизмов (достижение быстрого бактерицидного эффекта) происходит в очень короткие сроки, что обуславливает существенно более низкий риск формирования устойчивости патогенов.

## В фокусе — АМП Грамицидин С

Учитывая вышесказанное, АМП микробного происхождения в последнее время рассматриваются в качестве перспективных средств лечения инфекционных заболеваний в условиях высокого риска развития антибиотикорезистентности к системным препаратам [25]. Так, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) включило вещества из группы грамицидинов в список одобренных к применению против инфекций, вызванных грамположительными и грамотрицательными бактериями [24].

В отличие от линейных грамицидинов, открытых Рене Дюбо в составе противомикробных полипептидов (тиротрицин), продуцируемых бактерией *Aneurinibacillus migulanus* (прежнее название — *Bacillus brevis*) в 1939 г. [26], циклический декапептид грамицидин С (грамицидин советский, ГС) был выделен Г.Ф. Гаузе и М.Г. Бражниковой и описан в 40-х годах XX в. [27].

Молекула ГС является жестким кольцом, обладает амфифильными свойствами за счет наличия заряженной положительно (катионной) и гидрофобной частей. В состав молекулы ГС, синтезируемой нерибосомальным путем, входит в числе других аминокислот крайне редко встречающийся в составе природных белков и пептидов L-орнитин. Высокая стабильность молекулы в совокупности с наличием в составе неканонической аминокислоты позволяет ГС сохранять бактерицидное действие в широком диапазоне pH и избегать протеолитической деградации обычными протеазами микроорганизмов [28].

Благодаря своим свойствам ГС характеризуется выраженным многоцелевым бактерицидным действием в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий и некоторых дрожжевых грибов. ГС активен в отношении как планктонных форм микроорганизмов, включая клетки-персистеры, так и в отношении биопленок [28–30]. Согласно данным исследований, проведенных в рамках поиска перспективных препаратов против SARS-CoV-2, была выявлена способность ГС значительно снижать вирусную нагрузку в клетках *Vero*, инфицированных SARS-CoV-2, в эффективной концентрации 1,57 мкг/мл с сохранением максимальной эффективности до 24 ч. Кроме того, протеомный анализ показал, что в инфицированных клетках на фоне применения ГС нарушались регуляция и синтез белков, связанных с размножением вируса в клетках *in vitro* [31].

Основным способом реализации бактерицидного действия ГС является нарушение строения и функции липидного бислоя плазматической мембраны бактерий вплоть до образования значительных дефектов в высокой концентрации. За счет низкой молекулярной массы и особенностей строения молекулы ГС обладает, в отличие от других антимикробных пептидов, более высокой проникаемостью и быстро попадает внутрь клеток грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Кроме того, ГС нарушает процессы клеточного дыхания

и деления клеток широкого спектра патогенных бактерий [28, 32, 33].

Дополнительно показано, что одной из ключевых мишеней ГС могут являться молекулы (p)ppGpp (сигнальные молекулы стресса, которые инициируют и регулируют образование биопленок, переход клеток в персистирующее состояние и ряд других адаптационных реакций). Эта активность очевидно лежит в основе способности ГС эффективно ингибировать бактериальную стрессовую реакцию и препятствовать формированию биопленок, а также вызывать киллинг клеток-персистеров [28].

По механизму действия в целом ряде аспектов — влияние на биосинтез и целостность клеточной мембраны, изменение мембранного потенциала, делокализация белка MinD-GFP, активация быстрой потери калия, индукция белков-маркеров мембранного стресса LiaH и TrmB — ГС схож с низином (бактериоцин, продуцируемый стрептококками группы N, такими как *Lactobacillus lactis*), а также с рядом бактериоцинов I и II классов нормобиоты полости рта, в частности с циклическим бактериоцином 1В класса, вырабатываемым *Lactobacillus acidophilus* [34, 35]. В связи с такой функциональной близостью ГС может позитивно взаимодействовать не только с нормальной микрофлорой ротоглотки, но и с факторами местной неспецифической защиты [36].

Крайне высокая протеолитическая стабильность, а также множественные механизмы бактерицидного действия, включая выраженную мембранотропность, могут обуславливать практическое отсутствие случаев выявления у микроорганизмов приобретенной резистентности в отношении ГС в клинической практике вплоть до настоящего времени [24, 28, 37].

Полученные в условиях *in vitro* в ходе целенаправленного эксперимента с применением искусственной индукции, лабораторные штаммы *Staphylococcus aureus* 209P со сниженной чувствительностью к ГС сохраняли чувствительность к другим антибактериальным препаратам, но обладали пониженной на 30% дыхательной активностью и жизнеспособностью [38]. В отличие от ГС, в отношении других антимикробных пептидов, входящих в состав безрецептурных препаратов для лечения боли в горле (линейный грамицидин А, бацитрацин и тиротрицин), в ходе экспериментов по формированию устойчивости было продемонстрировано стабильно сохраняющееся после прекращения действия пептидов увеличение минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении ряда микроорганизмов. Одновременно с возникновением устойчивости к данным пептидам у бактерий сформировалась приобретенная перекрестная устойчивость к классическим противомикробным препаратам (ципрофлоксацин, фузидиевая кислота, гентамицин, цефподоксим, амоксициллин / клавулановая кислота и цефотаксим) [39], что ставит вопрос о пересмотре перспективности этих пептидов в топической этиотропной терапии.

Согласно данным, опубликованным за последние 40 лет, показана высокая бактерицидная активность ГС в отношении грамотрицательных бактерий, включая *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и др., с МПК в диапазоне 4–64 мкг/мл. Более активен ГС в отношении грамположительных патогенных микроорганизмов. Например, МПК в отношении *Staphylococcus aureus*, включая штаммы, устойчивые к метициллину (MRSA), начиная с 1981 г. стабильно сохраняется на уровне, не превышающем 8 мкг/мл [40–42]. По данным S. Derbal et al. [43], ГС

в концентрации <10 мкг/мл подавляет рост стрептококков (БГСА-штамм 5448 и ряд других стрептококков).

В проведенном с участием одного из авторов в октябре — декабре 2021 г. исследовании МПК ГС в отношении *Staphylococcus aureus* не превышала 8 мкг/мл, в том числе у клинических изолятов, характеризующихся множественной резистентностью в отношении нескольких групп классических антимикробных препаратов для системного действия (группы β-лактамов, макролидов, респираторных фторхинолонов, тетрациклинов, аминогликозидов и др.), что позволяет в очередной раз сделать вывод об отсутствии у данного патогена устойчивости к ГС [44]. Уровень МПК ГС в отношении всех тестовых патогенов не превышал концентрацию, содержащуюся в широко применяемых в клинической практике лекарственных препаратах (линия Грамминдин® (URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%B3%D1%80%D0%B0%D0%BC%D0%BC%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD&m=tn>)). МПК ГС в отношении *Streptococcus pneumoniae*, включая штамм, резистентный к оксацилину и эритромицину, не превышала 16 мкг/мл.

Исследование показало, что различие между МПК и минимальной бактерицидной концентрацией (МБК, концентрация, вызывающая полную гибель бактериальных клеток) ГС в отношении исследуемых клинических изолятов патогенов не превышало 8 раз, что также отражает высокий потенциал бактерицидного действия.

Дополнительно проводили эксперимент, имевший задачей моделирование курсового воздействия ГС, приближенное к применению вещества в составе лекарственных препаратов в клинической практике (7-дневное применение в разовой дозе 1600–3200 мкг по 3–4 раза в сутки согласно инструкции по медицинскому применению препаратов линии Грамминдин®). В данном эксперименте изучали влияние ГС на тестовые патогены в подавляющих и субподавляющих концентрациях (концентрации меньше МПК отражают реальные концентрации, создаваемые при клиническом применении в ротовой полости, а также используются в экспериментах по целенаправленному формированию резистентности микроорганизмов к противомикробным средствам в лабораторных условиях) на плотных и жидких средах. Результаты эксперимента показали, что при многократном ежедневном воздействии ГС на исследуемые микроорганизмы характеристики антимикробной активности ГС (МПК и МБК) не повышались на всем протяжении эксперимента (7 пассажей на плотных и жидких средах). Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую бактерицидную активность ГС в отношении ведущих возбудителей респираторных инфекций, а в ходе многократного воздействия ГС на патогены, включая обладающие устойчивостью к широко применяемым системным антибиотикам и противомикробным средствам, не было выявлено признаков формирования у них резистентности [44].

Как указывалось выше, в случаях отсутствия показаний к системному назначению противомикробных препаратов в клинической практике широко применяется местная терапия, что нашло отражение в актуальных клинических рекомендациях [9]. Целью назначения местных препаратов являются подавление активности возбудителей инфекции, быстрое достижение противовоспалительного и болеутоляющего эффектов, а также профилактика вторичного инфицирования поврежденной слизистой оболочки глотки при благоприятном профиле безопасности препарата [9].

Вместе с тем в клинических рекомендациях отмечается наличие нежелательных эффектов и риска развития аллергических реакций, присущих некоторым из данных препаратов, например содержащим хлоргексидин и соединения йода [9]. Кроме того, не для всех местных противомикробных и антисептических средств понята степень и характер их влияния на нормальную микробиоту, что является актуальным аспектом в настоящее время [9].

С учетом всех рассмотренных выше аспектов (широта спектра действия, выраженность терапевтического эффекта противомикробных препаратов, преодоление рисков развития антибиотикорезистентности, а также влияние на местные факторы защиты, включая нормальную микробиоту ротоглотки) наибольшую эффективность при применении топических препаратов можно достичь благодаря комбинированному воздействию нескольких синергично действующих компонентов [45]. Так, помимо топического применения антимикробных пептидов, перспективным может считаться местное использование препаратов, обладающих антисептическими свойствами, которое обеспечит более устойчивое воздействие на широкий спектр возбудителей заболевания [9].

### Цетилпиридиния хлорид

К антисептическим средствам, разрешенным для топического применения у детей и взрослых, относится цетилпиридиния хлорид (ЦПХ) — четвертичное аммониевое соединение, широко известное с 1946 г. [46]. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрированы безопасность и эффективность применения ЦПХ в полости рта и в глотке [35, 47]. Механизм действия ЦПХ основан на дезинтеграции липидных мембран грамположительных и грамотрицательных патогенных и условно-патогенных бактерий ротовой полости, таких как *Staphylococcus aureus*, включая MRSA, *Streptococcus sanguinis*, *Pseudomonas aeruginosa*, а также грибов *Candida albicans* и *Aspergillus niger*. Кроме того, ЦПХ препятствует созданию биопленок патогенной микробиоты в полости рта и глотке и проявляет высокую активность в отношении мультимикробных биопленок [48]. Лабораторные исследования влияния антисептиков на микробиоту показали, что ЦПХ оказывал наиболее щадящее воздействие на индигенные микроорганизмы (представители нормальной микробиоты) [49]. Клиническое исследование группы профессора J.R. Radford et al. [50] продемонстрировало отсутствие нарушений нормобиоты полости рта при применении 0,05% раствора ЦПХ 2 раза в день в течение 6 нед. у здоровых добровольцев. Помимо этого, согласно результатам исследований, опубликованных за последние 10 лет, ЦПХ проявляет противовирусную активность в отношении респираторных вирусов (вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы SARS-CoV-2, MERS-CoV, MHV-A59 и HCoV-NL63) [47, 51, 52].

Комбинация грамицидина С и ЦПХ широко применяется в клинической практике в двух лекарственных формах для топической терапии боли в горле (линия препаратов Грамминдин®). Эффективность и безопасность препаратов в форме спрея подтверждены у взрослых и детей в возрасте с 3 лет [35, 53] и в форме таблеток для рассасывания у детей в возрасте 4 года и старше [54, 55].

Известно, что вирусы, обладающие тропностью к эпителию слизистой оболочки носо- и ротоглотки, а также бактериальные патогены и вирусно-бактериальные ассоциации

в процессе развития инфекционного воспаления приводят к выраженным изменениям нормобиоты — одного из важнейших физиологических барьеров и звеньев неспецифической резистентности организма человека в верхних отделах дыхательного и пищеварительного трактов [56].

Возвращаясь к одному из очень важных аспектов, затронутых в статье, следует отметить, что состав и функциональная активность нормальной микробиоты играют ключевую роль в функционировании системы местной резистентности. Нарушение колонизационной резистентности слизистой оболочки респираторного тракта в результате воздействия вирусных и бактериальных возбудителей респираторных инфекций приводит к более легкому развитию указанных инфекций, выраженному длительному и рецидивирующему характеру их течения [57]. В связи с этим при выборе препаратов для топической этиотропной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей целесообразно использовать сценарий биоценозсберегающей терапии [58, 59].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема адекватной терапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся болью в горле, остается актуальной, несмотря на многочисленные исследования, имеющие авторитетные клинические рекомендации и алгоритмы диагностики и терапии.

Актуальность этой темы определяется не только высокой распространенностью данной группы заболеваний среди населения практически всех возрастов — важнейшими аспектами являются выбор терапевтической стратегии с учетом потребностей пациентов, а также последствия антимикробной терапии в виде роста антибиотикорезистентности и снижения колонизационной резистентности слизистой оболочки с развитием дисбиотических изменений.

В настоящее время, с одной стороны, отмечается необоснованно широкое применение практикующими специалистами системных антибактериальных препаратов с указанными выше последствиями, с другой стороны, имеются отдаленные перспективы по внедрению системных узконаправленных противомикробных агентов и формированию по сути новой парадигмы противомикробной терапии в целом. Вместе с тем уже в настоящее время существует вполне реальная возможность решения имеющихся проблем — использование топических комбинированных препаратов, компоненты которых оказывают синергичное этиотропное действие и вместе с тем существенно снижают риск формирования устойчивости микроорганизмов при щадящем влиянии на функционирование нормальной микробиоты ротоглотки, которая является ключевым звеном системы резистентности организма человека. ▲

## Литература

1. Van der Velden A.W., Sessa A., Altiner A. et al. Patients with Sore Throat: A Survey of Self-Management and Healthcare-Seeking Behavior in 13 Countries Worldwide. *Pragmat Obs Res.* 2020;11:91–102. DOI: 10.2147/POR.S255872.
2. Krüger K., Töpfer N., Berner R. et al. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(11):188–194. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0121.
3. Wi D., Choi S.H. Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel).* 2021;8(7):599. DOI: 10.3390/children8070599.

4. Saatchi A., Yoo J.W., Schwartz K.L. et al. Quantifying the Gap between Expected and Actual Rates of Antibiotic Prescribing in British Columbia, Canada. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(11):1428. DOI: 10.3390/antibiotics10111428.
5. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.
6. Wilcox C.R., Moore M., Little P. Use of antibiotics for acute sore throat and tonsillitis in primary care. *Br J Gen Pract.* 2022;72(716):136–137. DOI: 10.3399/bjgp22X718793.
7. Cots J.M., Alós J.I., Bárcena M. et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del. *Aten Primaria.* 2015;47(8):532–543 (in Spanish). DOI: 10.1016/j.aprim.2015.02.002.
8. Alm R.A., Lahiri S.D. Narrow-Spectrum Antibacterial Agents—Benefits and Challenges. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(7):418. DOI: 10.3390/antibiotics9070418.
9. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://sr.minzdrav.gov.ru/recomend/306\\_2](https://sr.minzdrav.gov.ru/recomend/306_2) (дата обращения: 20.08.2022).
10. Радциг Е.Ю., Евсикова М.М., Луговая Ю.В. Клинико-этиологические особенности течения остро го воспаления глотки у детей разных возрастных групп. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(1):130–135. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-130-135.
11. Menni C., Valdes A.M., Polidori L. et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618–1624. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
12. Евсикова М.М., Радциг Е.Ю., Варавина М.А. Роль β-гемолитического стрептококка группы А в этиологии острой воспалительной патологии глотки у детей и подростков. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(1):22–24. DOI: 10.17116/otorino20208501122.
13. Pallon J., Sundqvist M., Hedin K. A 2-year follow-up study of patients with pharyngotonsillitis. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):3. DOI: 10.1186/s12879-017-2917-4.
14. Frost H.M., Fritsche T.R., Hall M.C. Beta-Hemolytic Nongroup A Streptococcal Pharyngitis in Children. *J Pediatr.* 2019;206:268–273.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.048.
15. Robinson J.L. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context.* 2021;10:2020–11–6. DOI: 10.7573/dic.2020-11-6.
16. Schachtel B., Shephard A., Schachtel E. et al. Evidence of the Efficacy of Flurbiprofen 8.75 mg Lozenges for Patients Receiving Antibiotics for Laboratory-Confirmed Streptococcal Pharyngitis. *Ear Nose Throat J.* 2021;1455613211025754. DOI: 10.1177/01455613211025754.
17. Dao V.A., Overhagen S., Bilstein A. et al. Ectoine lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(3):775–783. DOI: 10.1007/s00405-019-05324-9.
18. Havers F.P., Hicks L.A., Chung J.R. et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open.* 2018;1(2):e180243. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0243.
19. Catic T., Kapo B., Pintol Z. et al. An Instrument for Rating Quality of Life Related to Sore Throat in Patients Suffering from Acute Pharyngitis or Tonsillitis. *Mater Sociomed.* 2018;30(1):43–48. DOI: 10.5455/msm.2018.30.43-48.
20. Mistik S., Gokahmetoglu S., Balci E., Onuk F.A. Sore throat in primary care project: a clinical score to diagnose viral sore throat. *Fam Pract.* 2015;32(3):263–268. DOI: 10.1093/fampra/cmv015.
21. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Николаева Ю.О. Боль в горле. Современные подходы к лечению. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(4):35–39. DOI: 10.17116/otorino20208504135.
22. ВОЗ. Устойчивость к антибиотикам. 2018 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (дата обращения: 13.08.2022).
23. Сидоренко С.В. Антимикробная резистентность: механизмы и пути преодоления. В сборнике: под ред. Кудрявцева К.В., Паниной Е.М. Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии. М.: Издательство «Перо»; 2020: 95.
24. Bin Hafeez A., Jiang X., Bergen P.J., Zhu Y. Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11691. DOI: 10.3390/ijms222111691.

25. Essack S., Bell J., Burgoyne D.S. et al. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(6):829–837. DOI: 10.1111/jcpt.13012.
26. Dubos R.J. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: i. Preparation of the agent. Its activity in vitro. *J Exp Med.* 1939;70(1):1–10. DOI: 10.1084/jem.70.1.1.
27. Gause G.F., Brazhnikova M.G. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds. *Nature.* 1944;154:703. DOI: 10.1038/154703a0.
28. Berditsch M., Afonin S., Reuster J. et al. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of staphylococci and enterococci. *Sci Rep.* 2019;9(1):17938. DOI: 10.1038/s41598-019-54212-z6-11.
29. Yamamura H., Isshiki K., Fujita Y. et al. Gramicidin S-inspired antimicrobial cyclodextrin to disrupt gram-negative and gram-positive bacterial membranes. *Medchemcomm.* 2019;10(8):1432–1437. DOI: 10.1039/c9md00229d.
30. Pavithra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Int J Pept Res Ther.* 2020;26:191–199. DOI: 10.1007/s10989-019-09828-0.
31. Enayathullah M.G., Parekh Y., Banu S. et al. Gramicidin S and melittin: potential anti-viral therapeutic peptides to treat SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep.* 2022;12(1):3446. DOI: 10.1038/s41598-022-07341-x.
32. Wenzel M., Rautenbach M., Vosloo J.A. et al. The Multifaceted Antibacterial Mechanisms of the Pioneering Peptide Antibiotics Tyrocidine and Gramicidin S. *mBio.* 2018;9(5):e00802–e00818. DOI: 10.1128/mBio.00802-18.
33. Hartmann M., Berditsch M., Hawecker J. et al. Damage of the bacterial cell envelope by antimicrobial peptides gramicidin S and PGLa as revealed by transmission and scanning electron microscopy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3132–3142. DOI: 10.1128/AAC.00124-10.
34. Wenzel M., Kohl B., Münch D. et al. Proteomic response of *Bacillus subtilis* to antibiotics reflects differences in interaction with the cytoplasmic membrane. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(11):5749–5757. DOI: 10.1128/AAC.01380-12.
35. Захарова И.Н., Геппе Н.А., Сугян Н.Г. и др. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Российская оториноларингология.* 2021;20(1):99–113. DOI: 10.18692/1810-4800-2021-1-99-113.
36. Hancock R.E. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(3):156–164. DOI: 10.1016/S14733099(01)00092-5.27.
37. Pavithra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Int J Pept Res Ther.* 2020;26:191–199. DOI: 10.1007/s10989-019-09828-0.
38. Bulgakova V.G., Grushina V.A., Polin A.N. Isolation and investigation of *Staphylococcus aureus* strains resistant to the membrane active antibiotic, gramicidin S. *Antibiot Khimioter.* 1993;38(8–9):22–25. PMID: 7518668.
39. Wesgate R., Evangelista C., Atkinson R. et al. Understanding the risk of emerging bacterial resistance to over the counter antibiotics in topical sore throat medicines. *J Appl Microbiol.* 2020;129(4):916–925. DOI: 10.1111/jam.14682.
40. Guan Q., Huang S., Jin Y. et al. Recent Advances in the Exploration of Therapeutic Analogues of Gramicidin S, an Old but Still Potent Antimicrobial Peptide. *J Med Chem.* 2019;62(17):7603–7617. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00156.
41. Kondejewski L.H., Farmer S.W., Wishart D.S. et al. Modulation of structure and antibacterial and hemolytic activity by ring size in cyclic gramicidin S analogs. *J Biol Chem.* 1996;271(41):25261–25268. DOI: 10.1074/jbc.271.41.25261.
42. Yonezawa H., Kaneda M., Tominaga N. et al. Adsorption of <sup>14</sup>C-labeled gramicidin S on cell of bacteria. *J Biochem.* 1981;90(4):1087–1091. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133560.
43. Derbal S., Hensler M., Fang W., Nizet V. et al. On resin amino acid side chain attachment strategy for the head to tail synthesis of new glutamine containing gramicidin-S analogs and their antimicrobial activity. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010;20(19):5701–5704. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.08.015.
44. Гуров А.В., Боровкова К.Е., Крышень К.Л. и др. Оценка бактерицидной активности грамицидина С в отношении клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* при однократном и многократном воздействии. *Антибиотики и Химиотерапия.* 2022;67(7–8):8–18. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-8-18.
45. Гуров А. В., Мужичкова А.В., Юшкина М.А. Комплексный подход к лечению воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. *Лечебное дело.* 2021;3:23–29. DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12356.
46. Hagan H.H. Cetylpyridinium chloride as a cutaneous germicide in major surgery. *Arch Surg.* 1946;52(2):149. DOI: 10.1001/archsurg.1946.01230050153003.
47. Mukherjee P.K., Esper F., Buchheit K. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):74. DOI: 10.1186/s12879-016-2177-8.
48. Mao X., Auer D.L., Buchalla W. et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(8):e00576–e00620. DOI: 10.1128/AAC.00576-20.
49. Mao X., Hiergeist A., Auer D.L. et al. Ecological Effects of Daily Antiseptic Treatment on Microbial Composition of Saliva-Grown Microcosm Biofilms and Selection of Resistant Phenotypes. *Front Microbiol.* 2022;13:934525. DOI: 10.3389/fmicb.2022.934525.
50. Radford J.R., Beighton D., Nugent Z., Jackson R.J. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *J Dent.* 1997;25(1):35–40. DOI: 10.1016/S0300-5712(95)00116-6.
51. Esper F.P., Dimaano M.L., Popkin D. et al. Novel Antiviral prevents Viral Upper Respiratory Infections in vitro and in vivo. In: *ID Week 2015.* San Diego: Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2015.
52. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Понежева Ж.Б., Горелов А.В. Цетилпиридиния хлорид в составе комбинированных препаратов для взрослых и детей в период пандемии COVID-19: подтвержденные возможности и перспективы. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(11):728–736. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-728-736.
53. Геппе Н.А., Карпова Е.П., Дронов И.А. и др. Топические препараты для лечения нестрептококкового острого тонзиллофарингита у детей: результаты многоцентрового исследования. *Вестник оториноларингологии.* 2020;85(6):89–94. DOI: 10.17116/otorino20208506184.
54. Радциг Е.Ю., Котова Е.Н., Злобина Н.В. и др. Острый фарингит и тонзиллофарингит у детей — вопрос выбора препарата для местного применения. *Вопросы практической педиатрии.* 2016;11(4):18–23. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-18-23.
55. Радциг Е.Ю., Пивнева Н.Д., Котова Е.Н. Лечение воспалительной патологии глотки у детей: системный антибиотик или симптоматическая терапия? *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2015;94(3):135–141. (Электронный ресурс.) URL: [https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/346/2015\\_3\\_4314.pdf](https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/346/2015_3_4314.pdf) (дата обращения: 14.09.2022).
56. Dubourg G., Edouard S., Raoult D. Relationship between nasopharyngeal microbiota and patient's susceptibility to viral infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(6):437–447. DOI: 10.1080/14787210.2019.1621168.
57. Nesbitt H., Burke C., Haghi M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review. *Front Microbiol.* 2021;12:713703. DOI: 10.3389/fmicb.2021.713703.
58. Гуров А.В., Юшкина М.А., Мужичкова А.В. Микробиоценоз-регулирующая терапия воспалительной патологии ротоглотки. *Вестник оториноларингологии.* 2021;86(6):51–56. DOI: 10.17116/otorino20218606151.
59. Радциг Е.Ю., Селькова Е.П., Злобина Н.В. Роль респираторных вирусов в микробиоме носоглотки у детей. *Российская оториноларингология.* 2017;3(88):72–77. DOI: 10.18692/1810-4800-2017-3-72-77.

## References

1. Van der Velden A.W., Sessa A., Altiner A. et al. Patients with Sore Throat: A Survey of Self-Management and Healthcare-Seeking Behavior in 13 Countries Worldwide. *Pragmat Obs Res.* 2020;11:91–102. DOI: 10.2147/POR.S255872.
2. Krüger K., Töpfner N., Berner R. et al. Clinical Practice Guideline: Sore Throat. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(11):188–194. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0121.
3. Wi D., Choi S.H. Positive Rate of Tests for Group A Streptococcus and Viral Features in Children with Acute Pharyngitis. *Children (Basel).* 2021;8(7):599. DOI: 10.3390/children8070599.

4. Saatchi A., Yoo J.W., Schwartz K.L. et al. Quantifying the Gap between Expected and Actual Rates of Antibiotic Prescribing in British Columbia, Canada. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(11):1428. DOI: 10.3390/antibiotics10111428.
5. Spinks A., Glasziou P.P., Del Mar C.B. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(11):CD000023. DOI: 10.1002/14651858.CD000023.pub4.
6. Wilcox C.R., Moore M., Little P. Use of antibiotics for acute sore throat and tonsillitis in primary care. *Br J Gen Pract*. 2022;72(716):136–137. DOI: 10.3399/bjgp22X718793.
7. Cots J.M., Alós J.I., Bárcena M. et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del. *Aten Primaria*. 2015;47(8):532–543 (in Spanish). DOI: 10.1016/j.aprim.2015.02.002.
8. Alm R.A., Lahiri S.D. Narrow-Spectrum Antibacterial Agents-Benefits and Challenges. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(7):418. DOI: 10.3390/antibiotics9070418.
9. Clinical guidelines. Acute tonsillitis and pharyngitis. 2021. (Electronic resource.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/306_2) (access date: 03.08.2022) (in Russ.).
10. Radtsig E.Yu., Evsikova M.M., Lugovaya Yu.V. Clinical and etiological features of the pharynx acute inflammation course in children of different age groups. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2021;100(1):130–135 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-1-130-135.
11. Menni C., Valdes A.M., Polidori L. et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618–1624. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0.
12. Evsikova M.M., Radtsig E.Yu., Varavina M.A. The role of group A  $\beta$ -hemolytic streptococcus in the etiology of acute inflammatory pathology of the pharynx in children and adolescents. *Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(1):22–24 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20208501122.
13. Pallon J., Sundqvist M., Hedin K. A 2-year follow-up study of patients with pharyngotonsillitis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):3. DOI: 10.1186/s12879-017-2917-4.
14. Frost H.M., Fritsche T.R., Hall M.C. Beta-Hemolytic Nongroup A Streptococcal Pharyngitis in Children. *J Pediatr*. 2019;206:268–273.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.10.048.
15. Robinson J.L. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context*. 2021;10:2020–11–6. DOI: 10.7573/dic.2020-11-6.
16. Schachtel B., Shephard A., Schachtel E. et al. Evidence of the Efficacy of Flurbiprofen 8.75 mg Lozenges for Patients Receiving Antibiotics for Laboratory-Confirmed Streptococcal Pharyngitis. *Ear Nose Throat J*. 2021;1455613211025754. DOI: 10.1177/01455613211025754.
17. Dao V.A., Overhagen S., Bilstein A. et al. Ectoïne lozenges in the treatment of acute viral pharyngitis: a prospective, active-controlled clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(3):775–783. DOI: 10.1007/s00405-019-05324-9.
18. Havers F.P., Hicks L.A., Chung J.R. et al. Outpatient Antibiotic Prescribing for Acute Respiratory Infections During Influenza Seasons. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180243. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0243.
19. Catic T., Kapo B., Pintol Z. et al. An Instrument for Rating Quality of Life Related to Sore Throat in Patients Suffering from Acute Pharyngitis or Tonsillitis. *Mater Sociomed*. 2018;30(1):43–48. DOI: 10.5455/msm.2018.30.43-48.
20. Mistik S., Gokahmetoglu S., Balci E., Onuk F.A. Sore throat in primary care project: a clinical score to diagnose viral sore throat. *Fam Pract*. 2015;32(3):263–268. DOI: 10.1093/fampra/cmz015.
21. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Nikolaeva Yu.O. Sore throat. Recent trends in treatment. *Bulletin of Otorhinolaryngology=Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(4):35–39 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20208504135.
22. WHO. Resistance to antibiotics. 2018. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (access date: 13.08.2022) (in Russ.).
23. Sidorenko S.V. Antimicrobial resistance: mechanisms and ways to overcome. In: Kudryavtsev K.V., Panina Ye.M. eds. *Molecular and Biological Aspects of Chemistry, Pharmaceuticals and Pharmacology*. M.: Izdatel'stvo "Pero"; 2020: 95 (in Russ.).
24. Bin Hafeez A., Jiang X., Bergen P.J., Zhu Y. Antimicrobial Peptides: An Update on Classifications and Databases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11691. DOI: 10.3390/ijms222111691.
25. Essack S., Bell J., Burgoyne D.S. et al. Topical (local) antibiotics for respiratory infections with sore throat: An antibiotic stewardship perspective. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(6):829–837. DOI: 10.1111/jcpt.13012.
26. Dubos R.J. Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus: i. Preparation of the agent. Its activity in vitro. *J Exp Med*. 1939;70(1):1–10. DOI: 10.1084/jem.70.1.1.
27. Gause G.F., Brazhnikova M.G. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds. *Nature*. 1944;154:703. DOI: 10.1038/154703a0.
28. Berditsch M., Afonin S., Reuster J. et al. Supreme activity of gramicidin S against resistant, persistent and biofilm cells of staphylococci and enterococci. *Sci Rep*. 2019;9(1):17938. DOI: 10.1038/s41598-019-54212-z6-11.
29. Yamamura H., Isshiki K., Fujita Y. et al. Gramicidin S-inspired antimicrobial cyclodextrin to disrupt gram-negative and gram-positive bacterial membranes. *Medchemcomm*. 2019;10(8):1432–1437. DOI: 10.1039/c9md00229d.
30. Pavithrra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26:191–199. DOI: 10.1007/s10989-019-09828-0.
31. Enayathullah M.G., Parekh Y., Banu S. et al. Gramicidin S and melittin: potential anti-viral therapeutic peptides to treat SARS-CoV-2 infection. *Sci Rep*. 2022;12(1):3446. DOI: 10.1038/s41598-022-07341-x.
32. Wenzel M., Rautenbach M., Vosloo J.A. et al. The Multifaceted Antibacterial Mechanisms of the Pioneering Peptide Antibiotics Tyrocidine and Gramicidin S. *mBio*. 2018;9(5):e00802–e00818. DOI: 10.1128/mBio.00802-18.
33. Hartmann M., Berditsch M., Hawecker J. et al. Damage of the bacterial cell envelope by antimicrobial peptides gramicidin S and PGLa as revealed by transmission and scanning electron microscopy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3132–3142. DOI: 10.1128/AAC.00124-10.
34. Wenzel M., Kohl B., Münch D. et al. Proteomic response of *Bacillus subtilis* to lantibiotics reflects differences in interaction with the cytoplasmic membrane. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5749–5757. DOI: 10.1128/AAC.01380-12.
35. Zakhharova I.N., Geppe N.A., Sugyan N.G. et al. Topical etiotropic drugs in the therapy of infectious inflammatory diseases of pharynx in preschool children. Results of multicenter randomized comparative clinical trial. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(1):99–113 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2021-1-99-113.
36. Hancock R.E. Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(3):156–164. DOI: 10.1016/S14733099(01)00092-5.27.
37. Pavithrra G., Rajasekaran R. Gramicidin Peptide to Combat Antibiotic Resistance: A Review. *Int J Pept Res Ther*. 2020;26:191–199. DOI: 10.1007/s10989-019-09828-0.
38. Bulgakova V.G., Grushina V.A., Polin A.N. Isolation and investigation of *Staphylococcus aureus* strains resistant to the membrane active antibiotic, gramicidin S. *Antibiot Khimioter*. 1993;38(8–9):22–25. PMID: 7518668.
39. Wesgate R., Evangelista C., Atkinson R. et al. Understanding the risk of emerging bacterial resistance to over the counter antibiotics in topical sore throat medicines. *J Appl Microbiol*. 2020;129(4):916–925. DOI: 10.1111/jam.14682.
40. Guan Q., Huang S., Jin Y. et al. Recent Advances in the Exploration of Therapeutic Analogues of Gramicidin S, an Old but Still Potent Antimicrobial Peptide. *J Med Chem*. 2019;62(17):7603–7617. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00156.
41. Kondejewski L.H., Farmer S.W., Wishart D.S. et al. Modulation of structure and antibacterial and hemolytic activity by ring size in cyclic gramicidin S analogs. *J Biol Chem*. 1996;271(41):25261–25268. DOI: 10.1074/jbc.271.41.25261.
42. Yonezawa H., Kaneda M., Tominaga N. et al. Adsorption of <sup>14</sup>C-labeled gramicidin S on cell of bacteria. *J Biochem*. 1981;90(4):1087–1091. DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133560.
43. Derbal S., Hensler M., Fang W., Nizet V. et al. On resin amino acid side chain attachment strategy for the head to tail synthesis of new glutamine containing gramicidin-S analogs and their antimicrobial activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010;20(19):5701–5704. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.08.015.

44. Gurov A.V., Borovkova K.E., Kryshen K.L. et al. Evaluation of the bactericidal activity of gramicidin C against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* in single and repeated exposure. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2022;67(7-8):8-18 (in Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-8-18.
45. Gurov A.V., Muzhichkova A.V., Yushkina M.A. An Integrated Approach to Treatment of Inflammatory Diseases of the Upper Respiratory Tract. *Lechebnoe delo*. 2021;3:23-29 (in Russ.). DOI: 10.24412/2071-5315-2021-12356.
46. Hagan H.H. Cetylpyridinium chloride as a cutaneous germicide in major surgery. *Arch Surg*. 1946;52(2):149. DOI: 10.1001/archsurg.1946.01230050153003.
47. Mukherjee P.K., Esper F., Buchheit K. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to assess the safety and effectiveness of a novel dual-action oral topical formulation against upper respiratory infections. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):74. DOI: 10.1186/s12879-016-2177-8.
48. Mao X., Auer D.L., Buchalla W. et al. Cetylpyridinium Chloride: Mechanism of Action, Antimicrobial Efficacy in Biofilms, and Potential Risks of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(8):e00576-e00620. DOI: 10.1128/AAC.00576-20.
49. Mao X., Hiergeist A., Auer D.L. et al. Ecological Effects of Daily Antiseptic Treatment on Microbial Composition of Saliva-Grown Microcosm Biofilms and Selection of Resistant Phenotypes. *Front Microbiol*. 2022;13:934525. DOI: 10.3389/fmicb.2022.934525.
50. Radford J.R., Beighton D., Nugent Z., Jackson R.J. Effect of use of 0.05% cetylpyridinium chloride mouthwash on normal oral flora. *J Dent*. 1997;25(1):35-40. DOI: 10.1016/S0300-5712(95)00116-6.
51. Esper F.P., Dimaano M.L., Popkin D. et al. Novel Antiviral prevents Viral Upper Respiratory Infections in vitro and in vivo. In: *ID Week 2015*. San Diego: Infectious Diseases Society of America (IDSA); 2015.
52. Melekhina E.V., Muzyka A.D., Ponezheva Zh.B., Gorelov A.V. Cetylpyridinium chloride as a part of a combined medication for adults and children during the COVID-19 pandemic: established and perspective use. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(11):728-736 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-11-728-736.
53. Geppe N.A., Karpova E.P., Dronov I.A. et al. Topical drugs for the treatment of non-streptococcal acute tonsillopharyngitis in children: results of a multicenter study. *Bulletin of Otorhinolaryngology=Vestnik otorinolaringologii*. 2020;85(6):89-94 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20208506184.
54. Radtsig E.Yu., Kotova E.N., Zlobina N.V. et al. Acute pharyngitis and tonsillopharyngitis in children: the problem of choosing a medication for local application. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2016;11(4):18-23 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-18-23.
55. Radtsig E.Yu., Pivneva N.D., Kotova E.N. Treatment of inflammatory diseases of the throat in children: a systemic antibiotic or a symptomatic therapy? *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(3):135-141. (in Russ.). Available at: [https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/346/2015\\_3\\_4314.pdf](https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/346/2015_3_4314.pdf) (accessed: 14.09.2022).
56. Dubourg G., Edouard S., Raoult D. Relationship between nasopharyngeal microbiota and patient's susceptibility to viral infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(6):437-447. DOI: 10.1080/14787210.2019.1621168.
57. Nesbitt H., Burke C., Haghi M. Manipulation of the Upper Respiratory Microbiota to Reduce Incidence and Severity of Upper Respiratory Viral Infections: A Literature Review. *Front Microbiol*. 2021;12:713703. DOI: 10.3389/fmicb.2021.713703.
57. Gurov A.V., Yushkina M.A., Muzhichkova A.V. Microbiocenosis-regulating therapy of inflammatory pathology of the oropharynx. *Bulletin of Otorhinolaryngology=Vestnik otorinolaringologii*. 2021;86(6):51-56 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino20218606151.
58. Radtsig E.Yu., Sel'kova E.P., Zlobina N.V. The role of respiratory viruses in nasopharynx microbiome in children. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*. 2017;3(88):72-77 (in Russ.). DOI: 10.18692/1810-4800-2017-3-72-77.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Радциг Елена Юрьевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4613-922X.

**Гуров Александр Владимирович** — д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии лечебного факультета, профессор кафедры микробиологии и вирусологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, клинических исследований и научного прогнозирования ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ; 117152, Россия, г. Москва, Загородное ш., д. 18а, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9811-8397.

**Контактная информация:** Радциг Елена Юрьевна, e-mail: [radtsig\\_e@rsmu.ru](mailto:radtsig_e@rsmu.ru).

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

**Конфликт интересов:** А.В. Гуров сообщил о получении гранта на проведение независимого экспертного анализа результатов доклинического изучения антимикробной активности грамицидина С в отношении ведущих возбудителей респираторных инфекций, которое по заказу АО «Валента Фарм» в рамках осуществления текущего плана научных работ компании было выполнено независимой исследовательской организацией АО «НПО «Дом фармации».

**Статья поступила** 09.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 02.08.2022.

**Принята в печать** 25.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena Yu. Radtsig** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4613-922X.

**Aleksandr V. Gurov** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Professor of the Department of Microbiology and Virology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; senior researcher of the Division of Epidemiology, Clinical Trials and Prognostic Research, L.I. Sverzhevskiy Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18A Build. 2, Zagorodnoe road, Moscow, 117152, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9811-8397.

**Contact information:** Elena Yu. Radtsig, e-mail: [radtsig\\_e@rsmu.ru](mailto:radtsig_e@rsmu.ru).

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

**Conflict of interests:** A.V. Gurov informed that he has received a grant for performing an independent panel review of the results of the pre-clinical study of Gramycidin S antimicrobial activity against the most prevalent pathogens causing respiratory infections. The study was conducted upon request of AO Valenta Pharm within the implementation of the current plan of company's research activities by an independent research organization AO NPO "Home of Pharmacy".

**Received** 09.07.2022.

**Revised** 02.08.2022.



**Accepted** 25.08.2022.



# Граммидин®


## СИНЕРГИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОРЛА

### Грамицидин С (антимикробный пептид):

-  оказывает бактерицидное действие на штаммы ведущих возбудителей респираторных инфекций и ЛОР-патологии<sup>1-3</sup>
-  подавляет штаммы, мульти-резистентные к системным антибактериальным препаратам<sup>2,3</sup>

Не обнаружено признаков формирования устойчивости микроорганизмов при однократном и курсовом (7 дней) воздействии грамицидина С (in vitro)<sup>3</sup>

### Цетилпиридиния хлорид (антисептик):

-  обладает антибактериальной и противовирусной активностью и обеспечивает снижение показателя вирусной нагрузки на 99,9%<sup>1,2,4</sup>

Реклама



## ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

- Инструкции по медицинскому применению препаратов: Граммидин нео с анестетиком – ЛСР-005119/08, Граммидин спрей с анестетиком – ЛП-005219, Граммидин нео – ЛСР-010598/08, Граммидин спрей – ЛП-004460, Граммидин детский – ЛП-002179, Граммидин спрей детский – ЛП-004699
- Захарова И. Н., Геппе Н. А., и др. Топические этиотропные препараты в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глотки у детей дошкольного возраста. Результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Российская оториноларингология. 2021;20(1):99-113.
- Сидоренко С.В., Боровкова К.Е., Гуров А.В., и др. Оценка бактерицидной активности грамицидина С в отношении клинических изолятов *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* при однократном и многократном (курсовом) воздействии. Антибиотики и химиотерапия. 2022;68(7-8):10-26 DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-7-8-10-24
- Green A. et al. In vitro assessment of the virucidal activity of four mouthwashes containing Cetylpyridinium Chloride, ethanol, zinc and a mix of enzyme and proteins against a human coronavirus. bioRxiv 2020.10.28.359257; doi: 10.1101/2020.10.28.359257

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-237-243

## Рациональная терапия острого среднего отита у детей с позиции доказательной медицины

Д.В. Усенко

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Острый средний отит (ОСО) является одним из наиболее распространенных заболеваний у детей и взрослых и одной из наиболее частых причин назначения антибактериальной терапии, зачастую необоснованного. В обзоре представлены данные о заболеваемости ОСО среди детского населения России, а также наиболее частые вирусные и бактериальные возбудители заболевания. Введен термин «ототропные» применительно к вирусным патогенам, способным вызывать развитие ОСО с большей вероятностью. Обсуждается роль микробиоты при развитии ОСО. Рассматриваются трудности диагностики ОСО у детей и вопросы его лечения. В клинической практике предпочтение отдается комбинации лидокаин + феназон ввиду широкой доказательной базы и длительного опыта применения. Использование анальгезирующих топических препаратов в качестве первой линии при ОСО в доперфоративном периоде заболевания позволяет реализовать выжидательную тактику в отношении применения антибактериальных препаратов, а также избежать побочных эффектов системных НПВП, таких как желудочно-кишечные расстройства и тошнота. Также в обзоре уделено внимание вопросам применения антибиотикотерапии в лечении ОСО. Рациональная тактика лечения ОСО позволяет избежать развития осложнений и необоснованного применения противомикробных препаратов, препятствует бактериальной колонизации носоглотки и барабанной полости, а также развитию антибиотикорезистентности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый средний отит, воспалительные заболевания, отопатоген, лидокаин, феназон, НПВП, антибиотикотерапия.  
**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Усенко Д.В. Рациональная терапия острого среднего отита у детей с позиции доказательной медицины. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(3):237–243. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-237-243.

## Rational therapy of acute otitis media in children based on evidence-based medicine

D.V. Usenko

Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Acute otitis media (AOM) is one of the most common diseases in children and adults, as well as the most frequent reasons for prescribing antibacterial therapy (routinely unjustified). The review presents data on the incidence of AOM among the child population in the Russian Federation, discusses the most common viral and bacterial disease pathogens. The review also introduces the term "orthotropic" viral pathogens capable of causing the AOM development with a higher probability. The review discusses the role of microbiota in the AOM development, the difficulties of diagnosis and AOM in children. It also considers the issues of AOM treatment in detail. In clinical practice, preference is given to the combination of lidocaine + phenazone due to the broad evidence base and long-term experience. The recommendation to use topical analgesic drugs as the first-line therapy in AOM during the pre-perforation period of the disease allows to implement a watchful waiting regarding the use of antibacterial drugs, as well as to avoid adverse events of systemic NSAIDs, such as gastrointestinal disorders and nausea. The review focuses on the use of antibiotic therapy in the treatment of AOM. Rational treatment tactics of AOM allows to avoid the development of complications and the inconsistent use of antimicrobials, which will help to prevent bacterial colonization in the nasopharynx and tympanic cavity, as well as the antibiotic resistance development.

**KEYWORDS:** acute otitis media, inflammatory diseases, otopathogen, lidocaine, phenazone, NSAIDs, antibiotic therapy.

**FOR CITATION:** Usenko D.V. Rational therapy of acute otitis media in children based on evidence-based medicine. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(3):237–243 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-237-243.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Острый средний отит (ОСО) является одним из наиболее распространенных воспалительных заболеваний у детей и одной из ведущих причин назначения противомикробных препаратов. Несмотря на то, что традиционно ОСО рассматривается как бактериальное осложнение вирусной инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП), в настоящее время доказана способность ряда респираторных вирусов вызывать развитие ОСО без участия бактери-

альных возбудителей. Косвенным подтверждением этого являются сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости ОСО среди детского контингента на фоне внедрения вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций, рассматриваемых как классические этиологические факторы ОСО. По данным ряда авторов, до одной трети всех случаев острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у детей сопровождаются появлением симптомов среднего отита, преимущественно в течение первой неде-

ли от начала заболевания [1]. Изменение взглядов на роль вирусов в развитии воспалительных заболеваний среднего уха у детей, а также внедрение вакцинопрофилактики гриппа в педиатрическую практику привело к определенному сокращению числа обращений за медицинской помощью, а в случае легкой и среднетяжелой формы ОСО — ведению пациентов без начального назначения антибиотиков [2–4]. Также было показано, что ранняя противовирусная терапия значительно снижает частоту развития ЛОР-осложнений, в том числе ОСО у детей.

Заболеемость ОСО имеет сезонные колебания и в целом соответствует динамике заболеваемости респираторными инфекциями с высокими показателями в зимние месяцы и низкими — в летние. Для установления этиологии заболевания необходимо провести идентификацию возбудителя, однако, как правило, результаты микробиологического исследования врач получает лишь через несколько дней. Нередко идентифицировать возбудителя вообще не удается. В связи с этим важно сделать верный выбор стартовой терапии, основываясь на оценке ряда «факторов со стороны больного» и «факторов возбудителя», так как ошибки в лечении могут привести к развитию осложнений, способствовать переходу заболевания в затяжную или хроническую форму. Результаты проспективных когортных исследований показывают, что пик заболеваемости ОСО приходится на возраст от 6 до 12 мес. жизни: к возрасту 1 года у 23–62% младенцев было зафиксировано более 1 эпизода, а у 17% — более 3 эпизодов ОСО; к возрасту 3 лет число детей, перенесших 1 случай ОСО, составило 60–83%, а у 24–46% детей в медицинской документации было зафиксировано более 3 эпизодов ОСО [5]. Полученные результаты позволили определить ряд факторов риска развития ОСО у детей, в их число вошли: мужской пол, посещение детского сада, наличие братьев и сестер с рецидивирующим ОСО в анамнезе, раннее развитие первого случая ОСО и отсутствие грудного вскармливания [5–7].

## РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСЫ КАК ПРИЧИНА ОСО

Традиционно ОСО рассматривается как результат бактериальной или вирусно-бактериальной коинфекции, однако в ряде экспериментов на различных моделях было установлено, что респираторные вирусы способны вызывать развитие ОСО без участия бактериальных отопатогенов. Так, в исследованиях было показано, что у 10% детей с ОСО в полости среднего уха не выявлялись бактериальные патогены, колонизирующие носоглотку, что позволило рассматривать данные случаи как вирусный ОСО [8, 9]. Очевидно, что любой респираторный вирус может привести к развитию ОСО, но результаты ряда исследований позволяют выделить группу ототропных вирусных патогенов, способных вызывать развитие ОСО с большей вероятностью. К их числу можно отнести риновирусы, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирусы (как сезонные 229Е, ОС43 и NL63, так и SARS-COV-2), аденовирусы и бокавирусы. В проспективном исследовании 294 детей младшего возраста именно данный спектр вирусных агентов был выявлен у детей с ИВДП и симптомами ОСО [1, 10]. Указанный спектр вирусов, по данным S.P. Wiertsema et al. [9], значительно чаще выявлялся в носоглотке детей с рецидивирующим ОСО в анамнезе по сравнению с не имевшими в анамнезе случаев воспалительного поражения среднего уха.

Ряд исследователей в качестве наиболее активного ототропного вируса выдвигают РСВ. Так, по данным A. Ruohola et al. [11], именно при РСВ-инфекции регистрируемые случаи ОСО не сопровождаются обнаружением бактерий в барабанной полости при одновременном выявлении антигена или нуклеиновых кислот вируса. Оценивая роль РСВ-инфекции, необходимо отметить ее особую актуальность в когорте детей первых 2 лет жизни [12], наиболее уязвимых в случае сочетанного поражения верхних и нижних дыхательных путей с вероятностью тяжелого бронхоолита, а в случае присоединения ЛОР-осложнений — применения антибактериальной терапии [13]. Реинфекция РСВ возникает примерно у 75% детей на втором году жизни. ОСО является нередким осложнением РСВ-инфекции и может возникать у 50% больных [1, 14, 15]. Частота РСВ-ассоциированного ОСО значительно выше у детей в возрасте до 2 лет по сравнению с пациентами более старшего возраста (73% против 30%) [14]. В ретроспективном когортном исследовании [16] медицинской документации 961 ребенка с лабораторно подтвержденной респираторной инфекцией ОСО был диагностирован у 57% (268/472) детей с РСВ-инфекцией. В другом проспективном когортном исследовании [1] взаимосвязи развития респираторной инфекции и ОСО у детей с лабораторно подтвержденной РСВ-инфекцией в возрасте до 3 лет в 47% (18/38) случаев был диагностирован ОСО.

Респираторно-синцитиальный вирус является одним из наиболее часто выявляемых вирусов в жидкости в барабанной полости [17]. По данным T. Heikkinen et al. [18], частота обнаружения респираторных вирусов в жидкости в полости среднего уха составила 41% (186/456); РСВ был наиболее распространенным вирусом, выявленным у 35% (65/186) детей с ИВДП, и наиболее частым вирусом, обнаруженным в жидкости в среднем ухе. В этом исследовании РСВ был выявлен в жидкости в полости среднего уха у 11% (48/456) всех детей, в том числе как единственный вирус он обнаружен у 6% (26/456) детей.

## ПАТОГЕНЕЗ «ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННОГО» ОСО

Наиболее часто симптомы ОСО развиваются одновременно или сразу после острой респираторной инфекции. Более 90% детей с ОСО имеют сопутствующие симптомы острого респираторного заболевания. Ведущими бактериальными отопатогенами являются *Streptococcus pneumoniae*, нетипируемая *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, колонизирующие носоглотку младенцев с раннего возраста. Система мукозального иммунитета и механизмы колонизационной резистентности обеспечивают «незаметное» присутствие указанных бактериальных возбудителей до момента появления вирусной инфекции, вызывающей изменения носоглоточной среды. Существование бактериальных отопатогенов и сложные взаимодействия между бактериями и респираторными вирусами влияют на течение ИВДП и в конечном итоге на исход ОСО [11–19]. Исходным этапом патогенеза вирус-индуцированного среднего отита является воспаление слизистой носоглотки и евстахиевой трубы, вызванное респираторными вирусами, что обуславливает иммунные и воспалительные реакции, включая образование цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления. Респираторные вирусы создают условия для возрастания колонизации и адгезии бактерий к эпителиальным клеткам слизистой носоглотки. Химические и иммунологиче-

ские свойства секретируемых веществ изменяют реологию секретов слизистых и снижают мукоцилиарный клиренс клеток слизистой носоглотки и полости среднего уха. Нарастающая дисфункция/обструкция евстахиевой трубы и отрицательное давление в среднем ухе способствуют проникновению как бактерий, так и респираторных вирусов из носоглотки в полость среднего уха, вызывая воспаление, накопление жидкости и повышение давления в среднем ухе, определяющее признаки и симптомы ОСО. Веским доказательством важной роли вирусов являются данные о том, что при ОСО респираторные вирусы обнаруживаются в большинстве образцов из носоглотки и до 70% образцов жидкости из среднего уха [20, 21].

Однако указанная достаточно четкая схема патогенеза ОСО реализуется не во всех случаях ОРВИ. Лишь у одного из трех детей младшего возраста после ОРВИ развивается ОСО, а у двух других — нет, это зависит от множества факторов. Помимо указанных ранее факторов риска ОСО, важное значение имеют тип и инфицирующая доза возбудителя (возбудителей), факторы окружающей среды, такие как тип питания, воздействие сигаретного дыма и социально-бытовые условия, а также индивидуальные генетические риски. Склонность к рецидивирующему острому отиту связана с семейной предрасположенностью, принадлежностью к специфическим этническим популяциям и со специфическими однонуклеотидными полиморфизмами генов цитокинов/хемокинов [22–24]. Люди могут иметь различную генетическую предрасположенность к респираторным инфекциям и разные иммунные реакции на инфекции, что влияет на предрасположенность к развитию осложнений и ОСО.

## Роль микробиоты при ОСО

Понимание взаимосвязи между вирусами, бактериями и риском ОСО меняется по мере открытия новых вирусов и разработки новых методов количественной оценки нагрузки патогенами. Бокавирус человека (hBOV), впервые описанный в 2005 г., в ряде исследований был одновременно обнаружен в образцах из носа у детей с ИВДП и в образцах жидкости из среднего уха у детей с ОСО. У детей с ОСО hBOV идентифицирован примерно в 3–4% образцов жидкости из среднего уха [20, 25, 26]. E.T. Martin et al. [26] изучали ИВДП у детей младшего возраста, посещающих детские сады, и выявили hBOV у 44% бессимптомных детей. Вирусная нагрузка hBOV не различалась в зависимости от того, были ли у детей симптомы ИВДП. Более того, инфицированные hBOV дети могут выделять вирус в течение нескольких месяцев [27, 28]. J. Longtin et al. [28] считают, что hBOV играет важную патогенетическую роль в развитии ОСО и что высокие показатели обнаружения hBOV у бессимптомных детей могут быть объяснены длительным вирусовыделением после перенесенного ранее эпизода ОСО, связанного с hBOV. В работе M.M. Pettigrew et al. [19] показано, что наиболее высокие показатели вирусной нагрузки hBOV и связанного с этим риска ОСО наблюдались у детей с присутствием *H. influenzae* в носоглотке. Метапневмовирус человека (hMPV), описанный в 2001 г., также был выделен из образцов жидкости из среднего уха у детей с ОСО [20, 29]. Ретроспективный анализ показал, что более половины эпизодов ОРВИ, вызванных hMPV, осложнялись ОСО [30]. Однако риск ОСО из-за наличия hMPV существенно не отличался от риска при других респиратор-

ных вирусах, таких как РСВ. Необходимы дополнительные исследования для точного определения риска ОСО, осложняющего ИВДП, в том числе определение порога бактериальной и вирусной нагрузки, достаточной для возникновения ОСО, что позволит проводить скрининг групп риска по развитию ОСО и его рецидивов и, соответственно, профилактику. Так, уровень бактериальной нагрузки нетипируемой *H. influenzae* в носоглотке значительно возрастал в присутствии энтеровируса и коронавируса, при этом на фоне ИВДП, вызванной несколькими респираторными вирусами одновременно, наблюдались высокие титры *M. catarrhalis* и нетипируемой *H. influenzae* в носоглотке [31]. M.M. Pettigrew et al. [19] продемонстрировали, что у детей, в носоглотке которых была подтвержденная колонизация *S. pneumoniae* и нетипируемой *H. influenzae*, вновь возникшая РСВ-инфекция характеризовалась высоким уровнем вирусной нагрузки в образцах и повышенным риском ОСО. Аналогичная взаимосвязь была выявлена для ассоциации hBOV и нетипируемой *H. influenzae*. Эти данные говорят о важном влиянии других множественных факторов риска на развитие ОСО.

В настоящее время рассматривается роль и других бактериальных агентов в этиологии ОСО, в том числе через призму новых знаний о микробиоме носоглотки и среднего уха. A.S. Laufer et al. [32] выполнили одно из первых исследований, сравнивающих микробиом носоглотки у детей с ОСО и здоровых детей. Авторы показали, что более высокая относительная численность *Corynebacterium* и *Dolosigranulum*, в дополнение к *Propionibacterium*, *Lactococcus* и *Staphylococcus*, была связана с более низкой частотой пневмококковой колонизации и ОСО. То же исследование показало, что менее разнообразная и менее однородная микробиота была связана с колонизацией *S. pneumoniae*, подчеркнув корреляцию между более высоким биоразнообразием и снижением частоты колонизации от- и пневмотропными патогенами [32].

В настоящее время именно снижение биоразнообразия микробиома носоглотки и дыхательных путей при респираторных вирусных инфекциях рассматривается как ключевой фактор высокой скорости колонизации данных локусов не только *S. pneumoniae*, но и *H. influenzae* и *M. catarrhalis* [33]. Так, M. Hilty et al. [34] показали, что именно снижение численности и представительности комменсальных семейств *Staphylococcaceae*, *Flavobacteriaceae*, *Carnobacteriaceae* и *Comamonadaceae* как под воздействием вирусных возбудителей, так и под воздействием применяемых антибактериальных препаратов приводит к росту уровня классических отопатогенов.

Исследование изменения микробиома носоглотки и барабанной полости позволило определить потенциальные защитные виды микроорганизмов, и в первую очередь бактерий *Dolosigranulum* и *Corynebacterium*, которые в 2 раза реже выделяются у пациентов с ОСО и рецидивирующим средним отитом, чем у здоровых детей [35]. Кроме того, в качестве новых отопатогенов рассматриваются *Alloicoccus otitidis* и *Turicella otitidis*.

## Диагностика ОСО

Поскольку наиболее часто ОСО страдают дети первых 2 лет жизни, в клинической практике диагностика заболевания нередко бывает затруднена из-за возрастных особенностей пациентов. Диагностика ОСО у детей раннего

возраста затруднена из-за невозможности собрать анамнез у самого больного, а также отсутствия патогномичных симптомов. При сборе анамнеза родители пациента могут указывать на повышенное беспокойство, прерывистый сон, во время которого ребенок ворочает головой и тянет руку к больному уху или трет его. Проявления ОСО у данной категории пациентов неспецифичны и вариабельны. К ним относятся: лихорадка, вынужденное положение в постели, монотонный или приступообразный плач, тошнота и рвота, возможно развитие заторможенности и судорог. Следует отметить, что в отсутствие клинической настороженности связать описанные симптомы с воспалительными заболеваниями среднего уха не всегда удается [36].

Основным симптомом ОСО является боль, что обусловлено богатой иннервацией среднего уха. Боль в ухе может полностью отсутствовать при бессимптомно протекающем или рецидивирующем среднем отите. Эквивалентами болевого синдрома при отите у новорожденных и грудных детей являются общее беспокойство, нарушение сна, отказ от кормления или наоборот — коллатеральное сосание, когда ребенок сосет только одну грудь, противоположную больному уху, и начинает плакать при прикладывании к другой груди. К числу местных проявлений ОСО у детей относятся регионарный лимфаденит и набухание средней височной вены. Отоскопия позволяет объективно оценить наличие воспаления в барабанной полости, однако и здесь нужно учитывать некоторые трудности — барабанная перепонка у детей младшего возраста лежит под острым углом к наружному слуховому проходу, нередко она утолщена и плохо обозрима [36].

Диагностическими критериями ОСО являются:

1. Острое, внезапное появление симптомов ОСО, в большинстве случаев одновременно или сразу после появления симптомов ОРВИ.
2. Наличие жидкости в полостях среднего уха (выбухание барабанной перепонки, ограничение или отсутствие ее подвижности при отоскопии, оторея).
3. Выявляемая при отоскопии гиперемия барабанной перепонки, в клинической картине преобладают выраженная боль, нарушение поведения во сне, при кормлении.
4. Снижение слуха.

## Терапия ОСО

Терапия ОСО комплексная и определяется стадией заболевания. Выделяют 5 стадий ОСО: стадия острого евстахиита, стадия острого катарального воспаления, стадия острого гнойного воспаления, постперфоративная и репаративная стадии [37]. Симптомы каждой стадии ОСО и задачи терапии соответственно разные.

Для минимизации риска перехода ОСО в постперфоративную стадию необходимо особое внимание уделять стартовой терапии ОСО. Основное внимание в лечении ОСО уделяется восстановлению функции слуховой трубы, местной и системной противовоспалительной и анальгезирующей терапии (см. таблицу). Вопрос назначения антибактериальной терапии на данном этапе достаточно дискуссионный, учитывая возможность вирус-индуцированного ОСО. Для купирования тубарной дисфункции, уменьшения отека слизистой оболочки полости носа и носоглотки рекомендованы сосудосуживающие средства —  $\alpha$ -адреномиметики, которые снижают давление в бара-

банной и других полостях среднего уха. На данной стадии проводится элиминационно-ирригационная терапия изотоническим стерильным раствором морской воды, поэтому рекомендуется воздержаться от промывания полости носа большими объемами растворов у детей дошкольного возраста по причине высокого риска развития средних отитов.

Учитывая тот факт, что на первых трех стадиях заболевания ведущей жалобой является боль в ухе, сила и выраженность которой напрямую зависят от стадии воспаления и крайне негативно сказываются на качестве жизни пациента, назначение анальгетиков является необходимым условием терапии ОСО. Боль на доперфоративной стадии резко усиливается, приобретает нестерпимый характер, иррадирует по ветвям тройничного нерва в зубы, шею, глотку, глаз и т. д. (дистантная оталгия). Более безопасным считается применение местноанестезирующих препаратов в виде ушных капель.

Согласно актуальной версии клинических рекомендаций Минздрава России от 2021 г. в доперфоративном периоде проводится местная противовоспалительная и обезболивающая терапия [37]. Наиболее часто предпочтение отдается именно оригинальному препарату Отипакс® (лидокаин + феназон, 10 мг/г + 40 мг/г; компания Biocodex, Франция) ввиду широкой доказательной базы и длительного опыта применения. В клинической практике Отипакс® применяется с 1979 г., в том числе в нашей стране — с 1990-х годов [38, 39]. Местное анестезирующее действие лидокаина достигается за счет антагонизма с ионами натрия и кальция на уровне мембраны нервного волокна, блокируя восприятие и проведение болевого импульса. Феназон в комбинации с лидокаином увеличивает скорость наступления анальгезирующего эффекта, его продолжительность и интенсивность за счет блокирования циклооксигеназы и снижения синтеза простагландинов. Как показывают данные экспериментальных исследований, комбинация лидокаина и феназона оказывает противовоспалительное действие и обеспечивает уменьшение интенсивности боли уже через 5 мин после применения, что очень важно для лечения острого катарального среднего отита у новорожденных и младенцев, а практически полное устранение болевого синдрома наступает через 15–30 мин [40, 41]. Препарат применяют местно, путем закапывания в наружный слуховой проход на стороне поражения 2–3 раза в день по 3–4 капли. Продолжительность курса — до 10 дней. Отипакс® разрешен к применению у детей с рождения и у взрослых, в том числе беременных и женщин в период лактации. Повреждение барабанной перепонки и повышенная чувствительность к компонентам препарата являются противопоказаниями к применению. Эффективность препарата Отипакс® показана в ряде исследований [42]. Важным является то, что при закапывании препарата Отипакс® в наружный слуховой проход не выявлено взаимодействия с одновременно назначаемыми анальгетиками и противовоспалительными препаратами, антисептиками, антибиотиками для местного и системного применения [43].

Необходимо отметить, что в ряде зарубежных публикаций, посвященных проблеме лечения ОСО у детей, местные анальгезирующие препараты рекомендуется сочетать с оральными формами НПВП — ибупрофеном и парацетамолом [43, 44]. В действующих отечественных клинических рекомендациях по лечению ОСО топические препараты (ушные капли) для анальгезии рассматриваются

**Таблица.** Рекомендации по консервативному лечению ОСО [37]**Table.** Recommendations for conservative treatment of AOM [37]

<b>Доперфоративная стадия / Preperforative stage</b>	
<i><b>Интраназальная терапия</b></i> <i>Intranasal therapy</i>	<i><b>Купирование болевого синдрома</b></i> <i>Pain syndrome relief</i>
<p style="text-align: center;"><b>Назальные формы <math>\alpha</math>-адреномиметиков</b> Nasal forms of <math>\alpha</math>-adrenoceptor agonists</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>назначаются на всех стадиях с целью разгрузочной терапии строго по показаниям и под контролем врача, использование их необходимо ограничить 5–7 сут</li> <li>у детей в возрасте до 6 лет применяют фенилэфрин, оксиметазолин, ксилометазолин</li> <li>назальные формы нафазолина обладают выраженным токсическим действием и не должны применяться</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>Системные формы НПВС</b> Systemic forms of NSAIDs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>используются разово; при необходимости повторного применения препаратов кратность и интервал между приемами должны соответствовать инструкции</li> <li>у детей в возрасте до 6 лет возможно использование только двух препаратов — парацетамола и ибупрофена</li> <li>у пациентов взрослого возраста возможно применение препаратов кетопрофена</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Элиминационно-ирригационная терапия</b> Elimination-irrigation therapy</p> <p>орошение полости носа 1–2 раза в день изотоническим стерильным раствором морской воды. У детей дошкольного возраста — с осторожностью</p>	<p style="text-align: center;"><b>Местная анальгезирующая терапия</b> Topical analgesic therapy</p> <p>Лидокаин + феназон в форме выпуска «ушные капли»</p>
<i><b>Муколитическая терапия</b></i> <i>Elimination-irrigation therapy</i>	<i><b>Антибактериальная терапия по показаниям</b></i> <i>(стандартная длительность курса 7–10 сут)</i> <i>Antibacterial therapy according to indications</i>
<p>На ранних стадиях заболевания помогает быстрее восстановить работу мерцательного эпителия верхних дыхательных путей и уха, способствует мукоцилиарному очищению среднего уха</p> <p>Применяются препараты прямого муколитического действия, содержащие свободные SH-группы, например ацетилцистеин, а также препараты непрямого действия на основе карбоцистеина</p> <p>Фитопрепараты, комплексные гомеопатические препараты, обладающие доказанным мукоактивным действием и зарегистрированные как лекарственные препараты, могут включаться в состав комплексного лечения</p>	<p><b>Показания:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>возраст пациента младше 2 лет</li> <li>гнойная форма ОСО</li> <li>сохранение симптомов ОСО более 72 ч</li> <li>рецидивирующее течение ОСО</li> <li>сопутствующая патология, обуславливающая более высокий риск неблагоприятного течения заболевания</li> <li>невозможность динамического наблюдения за пациентом</li> </ul> <p><b>Препараты:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>первой линии — амоксициллин</li> <li>второй линии — комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами <math>\beta</math>-лактамаз или цефалоспорины третьего поколения</li> <li>третьей линии — препараты АТХ-группы макролиды</li> </ul> <p><b>Способ введения:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>предпочтение надо отдавать пероральным формам</li> <li>маленьким детям — в виде суспензии или диспергируемых таблеток</li> <li>парентеральный (внутримышечный) возможен в случае высокого риска развития осложнений</li> </ul>
<b>Постперфоративная стадия / Postperforative stage</b>	
Продолжение интраназальной и антибактериальной терапии	
Рекомендовано применение транстимпанально ушных капель на основе рифамицина и фторхинолонов	

как равнозначный применению системных НПВС метод анальгезирующей и противовоспалительной терапии [37]. Использование анальгезирующих топических препаратов в качестве первой линии при ОСО в доперфоративном периоде заболевания позволяет минимизировать время наступления анальгезирующего эффекта, реализовать выжидательную тактику в отношении применения антибактериальных препаратов, а также избежать побочных эффектов системных НПВС, таких как желудочно-кишечные расстройства и тошнота.

Вопрос своевременности и обоснованности применения антибактериальных препаратов является до-

статочно актуальным, учитывая стратегию сдерживания применения антибиотиков в клинической практике на фоне глобального распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей. Согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России по терапии ОСО, утвержденным в 2021 г., местные препараты с антибиотиками в виде ушных капель не рекомендованы к применению на доперфоративной стадии ОСО [37]. Стоит признать, что не все формы ОСО требуют назначения системных антибиотиков, так как острое воспаление среднего уха легко можно перепутать с дебютом ОРВИ или экссудативного среднего отита.

Согласно действующим клиническим рекомендациям стартовая системная антибактериальная терапия рекомендуется: детям первых 2 лет жизни с выраженными симптомами ОСО или при наличии оторее; при рецидивирующем течении заболевания; при сохранении клинических признаков заболевания в течение 72 ч; пациентам с сопутствующей патологией, обуславливающей более высокий риск неблагоприятного течения заболевания [37]. Дети с нетяжелыми симптомами заболевания, включая детей младше 2 лет с односторонним ОСО, могут первоначально наблюдаться в течение 48 ч без назначения антибиотиков. Антибактериальными препаратами первой линии являются амоксициллин (80–90 мг/кг в сутки), а в случае если ребенок получал амоксициллин в течение предыдущих 30 дней — комбинация амоксициллин + клавулановая кислота (90 мг/кг амоксициллина и 6,4 мг/кг клавулановой кислоты в сутки в 2 приема). Пероральные цефалоспорины в качестве стартовой терапии могут применяться у больных ОСО при наличии подтвержденной непереносимости аминопенициллинов. Препаратами второй линии системной антибактериальной терапии, при низкой эффективности препаратов первой линии в течение 72 ч, являются комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз или цефалоспорины третьего поколения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острый средний отит является одной из актуальных проблем современного здравоохранения. В то время как бактериальные отопатогены колонизируют носоглотку с раннего возраста, именно спорадической респираторной вирусной инфекции отводится роль инициатора развития ОСО, а в 5–10% случаев воспаление в полости среднего уха возникает при отсутствии обнаруживаемых колонизирующих патогенных бактерий, что не исключает участие комменсальной микробиоты. Рациональная стартовая терапия как первичной ОРВИ, так и ОСО играет решающую роль. Назначение на начальных стадиях ОСО топической анальгезирующей терапии позволяет избежать развития осложнений и необоснованного применения противомикробных препаратов, препятствует бактериальной колонизации носоглотки и барабанной полости, а также развитию антибиотикорезистентности. Благодаря быстрому анальгетическому и противовоспалительному эффектам, отсутствию ототоксичных антибиотиков в составе, широкой доказательной базе и длительному международному опыту применения именно оригинальный топический комбинированный препарат Отипакс® может быть рекомендован в качестве первой линии терапии для лечения ОСО на доперфоративной стадии у детей с рождения и у взрослых. ▲

## Литература / References

- Chonmaitree T., Revai K., Grady J.J. et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008;46(6):815–823. DOI: 10.1086/528685.
- Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009;302(7):758–766. DOI: 10.1001/jama.2009.1163.
- Marom T., Tan A., Wilkinson G.S. et al. Trends in otitis media-related health care use in the United States, 2001–2011. *JAMA Pediatr*. 2014;168(1):68–75. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.3924.
- Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964–999. DOI: 10.1542/peds.2012-3488.
- Pukander J., Karma P., Sipilä M. Occurrence and recurrence of acute otitis media among children. *Acta Otolaryngol*. 1982;94(5–6):479–486. DOI: 10.3109/00016488209128938.
- Kaur R., Morris M., Pichichero M.E. Epidemiology of Acute Otitis Media in the Postpneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Pediatrics*. 2017;140(3):e20170101. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20174067. DOI: 10.1542/peds.2017-4067. Erratum for: *Pediatrics*. 2017;140(3).
- Chonmaitree T., Trujillo R., Jennings K. et al. Acute Otitis Media and Other Complications of Viral Respiratory Infection. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20153555. DOI: 10.1542/peds.2015-3555.
- Revai K., Dobbs L.A., Nair S. et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1408–1412. DOI: 10.1542/peds.2006-2881.
- Wiertsema S.P., Chidlow G.R., Kirkham L.A. et al. High detection rates of nucleic acids of a wide range of respiratory viruses in the nasopharynx and the middle ear of children with a history of recurrent acute otitis media. *J Med Virol*. 2011;83(11):2008–2017. DOI: 10.1002/jmv.22221.
- Nokso-Koivisto J., Pyles R.B., Miller A.L. et al. Role of Human Bocavirus in Upper Respiratory Tract Infections and Acute Otitis Media. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3(2):98–103. DOI: 10.1093/jpids/pit061.
- Ruohola A., Pettigrew M.M., Lindholm L. et al. Bacterial and viral interactions within the nasopharynx contribute to the risk of acute otitis media. *J Infect*. 2013;66(3):247–254. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.12.002.
- Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D. et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545–1555. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60206-1.
- Piedra P.A. Long term healthcare costs associated with respiratory syncytial virus infection in children: the domino effect. *J Infect Dis*. 2020;221:1205–1257. DOI: 10.1093/infdis/jiz161.
- Sagai S., Suetake M., Yano H. et al. Relationship between respiratory syncytial virus infection and acute otitis media in children. *Auris Nasus Larynx*. 2004;31(4):341–345. DOI: 10.1016/j.anl.2004.07.005.
- Massa H.M., Cripps A.W., Lehmann D. Otitis media: viruses, bacteria, biofilms and vaccines. *Med J Aust*. 2009;191(S9):S44–S49. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02926.x.
- Ruuskanen O., Arola M., Putto-Laurila A. et al. Acute otitis media and respiratory virus infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(2):94–99. PMID: 2495520.
- Nokso-Koivisto J., Marom T., Chonmaitree T. Importance of viruses in acute otitis media. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(1):110–115. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000184.
- Heikkinen T., Thint M., Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med*. 1999;340(4):260–264. DOI: 10.1056/NEJM199901283400402.
- Pettigrew M.M., Gent J.F., Pyles R.B. et al. Viral-bacterial interactions and risk of acute otitis media complicating upper respiratory tract infection. *J Clin Microbiol*. 2011;49(11):3750–3755. DOI: 10.1128/JCM.01186-11.
- Ruohola A., Meurman O., Nikkari S. et al. Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1417–1422. DOI: 10.1086/509332.
- Морозова С.В., Карапетян Л.С., Магомедова А.М. Острый вирусный средний отит: этиология, диагностика, лечение. *Медицинский совет*. 2020;16:95–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-16-95-100. [Morozova S.V., Karapetyan L.S., Magomedova A.M. Acute viral otitis media: etiology, diagnosis, treatment. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2020;16:95–100 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-16-95-100.
- Patel J.A., Nair S., Revai K. et al. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics*. 2006;118(6):2273–2279. DOI: 10.1542/peds.2006-0764.
- Revai K., Patel J.A., Grady J.J. et al. Association between cytokine gene polymorphisms and risk for upper respiratory tract infection and acute otitis media. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):257–261. DOI: 10.1086/599833.
- Emonts M., Veenhoven R.H., Wiertsema S.P. et al. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media. *Pediatrics*. 2007;120(4):814–823. DOI: 10.1542/peds.2007-0524.
- Casey J.R., Adlowitz D.G., Pichichero M.E. New patterns in the otopathogens causing acute otitis media six to eight years after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(4):304–309. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181c1bc48.

26. Martin E.T., Fairchok M.P., Kuypers J. et al. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1625–1632. DOI: 10.1086/652405.
27. Von Linstow M.L., Høgh M., Høgh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(10):897–902. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181757b16.
28. Longtin J., Gubbay J.B., Patel S., Low D.E. High prevalence of asymptomatic bocavirus in daycare: is otitis media a confounder? *J Infect Dis.* 2010;202(10):1617; author reply 1618. DOI: 10.1086/656786.
29. Suzuki A., Watanabe O., Okamoto M. et al. Detection of human metapneumovirus from children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(7):655–657. DOI: 10.1097/01.inf.0000168755.01196.49.
30. Williams J.V., Wang C.K., Yang C.F. et al. The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: a 20-year experience. *J Infect Dis.* 2006;193(3):387–395. DOI: 10.1086/499274.
31. Binks M.J., Cheng A.C., Smith-Vaughan H. et al. Viral-bacterial co-infection in Australian Indigenous children with acute otitis media. *BMC Infect Dis.* 2011;11:161. DOI: 10.1186/1471-2334-11-161.
32. Laufer A.S., Metlay J.P., Gent J.F. et al. Microbial Communities of the Upper Respiratory Tract and Otitis Media in Children. *mBio.* 2011;2:e00245–e00310. DOI: 10.1128/mBio.00245-10.
33. Pettigrew M.M., Laufer A.S., Gent J.F. et al. Upper Respiratory Tract Microbial Communities, Acute Otitis Media Pathogens, and Antibiotic Use in Healthy and Sick Children. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78:6262–6270. DOI: 10.1128/AEM.01051-12.
34. Hilty M., Qi W., Brugger S.D. et al. Nasopharyngeal Microbiota in Infants with Acute Otitis Media. *J Infect Dis.* 2012;205:1048–1055. DOI: 10.1093/infdis/jis024.
35. Lappan R., Imbrogno K., Sikazwe C. et al. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. *BMC Microbiol.* 2018;18:13. DOI: 10.1186/s12866-018-1154-3.
36. Бойкова Н.Э., Рыбалкин С.В. Острый средний отит у детей: стандарты лечения. *Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum).* 2017;3:35–38.  
[Boykova N.E., Rybalkin S.V. Acute otitis media in children: treatment standards. *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum).* 2017;3: 35–38 (in Russ.).]
37. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Острый средний отит. Клинические рекомендации. 2021.  
[National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Acute otitis media. Clinical guidelines. 2021 (in Russ.).]
38. Тулупов Д.А., Федотов Ф.А., Карпова Е.П., Грабовская В.А. Современные аспекты применения назальных сосудосуживающих и вспомогательных препаратов в педиатрической практике. *Медицинский совет.* 2018;2:114–117. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-114-117.  
[Tulupov D.A., Fedotov F.A., Karpova Ye.P., Grabovskaya V.A. Current aspects of use of nasal vasoconstrictors and adjunctive agents in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2018;2:114–117 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-114-117.
39. François M. Efficacité et tolérance d'une application locale de phénazone et de chlorhydrate de lidocaïne (Otipax) dans les otites congestives du nourrisson et de l'enfant [Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis]. *Ann Pediatr (Paris).* 1993;40(7):481–484 (in French). PMID: 8239401.
40. Verleye M., Heulard I., Gillardin J.M. Phenazone potentiates the local anaesthetic effect of lidocaine in mice. *Pharmacol Res.* 2000;41(5):539–542. DOI: 10.1006/phrs.1999.0619.
41. Карпова Е.П., Буракова К.Ю. Воспалительные заболевания среднего уха у детей. *Медицинский совет.* 2017;(9):65–69. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-65-69.
- [Karpova Ye.P., Burlakova K.Yu. Inflammatory diseases of the middle ear in children. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2017;(9):65–69 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-65-69.
42. Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Пайганова Н.Э. Возможности эффективной топической терапии в лечении острых средних отитов у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2022;2:147–152. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201748.
- [Garashchenko T.I., Ilenko L.I., Payganova N.E. Possibilities of effective topical therapy in treatment of acute otitis media in children: A review. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2022;2:147–152 (in Russ.).] DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201748.
43. Lieberthal A.S., Carroll A.E., Chonmaitree T. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics.* 2013;131(3):e964–e999. DOI: 10.1542/peds.
44. Pichichero M.E., Casey J.R., Almudevar A. Reducing the frequency of acute otitis media by individualized care. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(5):473–478. DOI: 10.1097/INF.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Усенко Денис Валериевич** — д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а; ORCID iD 0000-0001-5232-7337.

**Контактная информация:** Усенко Денис Валериевич, e-mail: [dusenko@rambler.ru](mailto:dusenko@rambler.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 09.07.2022.

**Поступила после рецензирования** 02.08.2022.

**Принята в печать** 25.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Denis V. Usenko** — Dr. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department of Infectious Pathology, 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 0000-0001-5232-7337.

**Contact information:** Denis V. Usenko, e-mail: [dusenko@rambler.ru](mailto:dusenko@rambler.ru).

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

**There is no conflict of interests.**

**Received** 09.07.2022.

**Revised** 02.08.2022.

**Accepted** 25.08.2022.



# ОТИПАКС®

Ушные капли  
первой линии  
в терапии ОСО<sup>1</sup>



## РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ

у детей с рождения, беременных  
и женщин в период лактации



## ВКЛЮЧЕН В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

по лечению острого  
среднего отита<sup>1</sup>



## ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ<sup>2</sup>

снимает болевой  
синдром и уменьшает  
воспаление



## МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

5 торговых марок  
в 69 странах

1. Клинические рекомендации "Отит средний острый" (утв. Минздравом России) от 2021 г.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Отипакс

Реклама

РУ П N011568/01 от 05.10.2011  
ООО "БИОКОДЕКС",  
119049, г. Москва, пер. Якиманский, д. 6, стр. 1  
Тел.: +7(495) 783 26 80  
E-mail: phv@biocodex-corp.ru  
Адрес в сети Internet: www.biocodex.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252

## Современные аспекты применения витамина D в клинической практике

С.В. Мальцев

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

При решении проблем общественного здравоохранения возрос интерес к частоте дефицита витамина D, его роли в патогенезе различных заболеваний, а также к способам коррекции дефицита этого витамина. В статье представлены современные данные о метаболизме витамина D — его классическом и некальциемическом действии. Подчеркнуты эффекты отдельных метаболитов, а также других участников витамин-D-гормональной системы: гидролазы, витамин-D-рецепторов, витамин-D-связывающего белка. Витамин D оказывает геномные и негеномные эффекты, в том числе иммуномодулирующее действие. В частности, освещена роль витамина D у пациентов с COVID-19. Особое значение имеет витамин-D-гормональная система для беременных и детей всех возрастов. Акцентируется внимание на современных данных об обеспеченности витамином D, индивидуальной вариабельности ответа на одну и ту же его дозу, а также на новой области исследований — присутствии метаболитов витамина D в продуктах животного происхождения. Представлены сведения об интоксикации витамином D, развитие которой чаще отражает нарушение регуляции метаболизма витамина D. Показана клиническая эффективность препаратов колекальциферола.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** колекальциферол, метаболизм витамина D, витамин-D-гормональная система, беременные, дети, подростки, обеспеченность витамином D, индивидуальная реакция на витамин D, продукты животного происхождения, интоксикация витамином D, гипервитаминоз витамина D.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мальцев С.В. *Современные аспекты применения витамина D в клинической практике.* РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):244–252. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252.

## Current perspectives of using vitamin D in clinical practice

S.V. Maltsev

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

### ABSTRACT

An approach to problem solving in public health has revived interest to the prevalence rate of vitamin D deficiency, its role in the pathogenesis of various disease, and strategies for treating vitamin D deficiency. The article presents updates on vitamin D metabolism — its classical and non-calcemic actions. The emphasis is made on the effects of its individual metabolites and other components of the vitamin D endocrine system, such as hydrolase, vitamin-D receptors, and vitamin-D-binding protein (VDBP). The functions of vitamin D are characterized as genomic and non-genomic, including immunomodulatory effect. In particular, the role of vitamin D in patients with COVID-19 is elucidated. The vitamin-D endocrine system plays a special role during pregnancy and in children of all age groups. The article highlights the latest data on vitamin D provision, individual variability in the responses to the same vitamin D dose, as well as the findings of a new research area relating to the content of vitamin D metabolites in food of animal origin. Also, it describes vitamin D intoxication which is usually linked to the impaired regulation of vitamin D metabolism. The clinical efficacy of cholecalciferol agents is demonstrated.

**KEYWORDS:** cholecalciferol, vitamin D metabolism, vitamin D-endocrine system, pregnant women, children, adolescents, vitamin D provision, individual response to vitamin D, food of animal origin, vitamin D intoxication, hypervitaminosis D.

**FOR CITATION:** Maltsev S.V. *Current perspectives of using vitamin D in clinical practice.* Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):244–252 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-244-252.

### ВВЕДЕНИЕ

19 июня 1922 г. газета Times сообщила, что группа исследователей под руководством знаменитого биохимика доктора Э.В. Макколлума (E.V. McCollum) сделала «открытие огромной важности — выделила неизвестный ранее витамин, установила его влияние на рост костей и профилактику болезни, известной как рахит, и назвала его витамином D» [1]. На момент написания настоящей статьи в валидированной библиографической базе Национальной медицинской библиотеки США (US National Library of Medicine) PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) по запросу "vitamin D [Title/Abstract]" обнаружилось 24 032

ссылки за последние 5 лет. Таким образом, высокая частота научных публикаций свидетельствует об актуальности использования витамина D в медицине.

### МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА D

В течение многих десятилетий витамин D рассматривался как антирахитический витамин, а понятия «рахит» и «гиповитаминоз D» были синонимами [2].

В 70-х годах прошлого века H.F. DeLuca [3] и M.F. Holick et al. [4] установили, что витамин D<sub>3</sub> (колекальциферол), образующийся в коже под влиянием ультрафиолетовых

лучей типа В, проходит в организме превращения с образованием большого числа активных метаболитов. Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в печени и почках. Витамин  $D_3$ , образующийся в коже, поступающий с пищей и при приеме препаратов, переносится в печень, где подвергается гидроксигированию. В купферовских клетках печени под воздействием мембранного фермента семейства цитохрома P450 25-гидроксилазы (CYP2R1) колекальциферол превращается в первый активный метаболит — 25(OH)D (25-гидроксиколекальциферол, или кальцидиол) — основную транспортную форму витамина D в организме. В этой реакции задействованы также и другие изоферменты цитохрома P-450: CYP2C9 и CYP2D6. Витамин  $D_2$  — эргокальциферол — поступает в организм в основном с пищей и аналогично трансформируется в печени с образованием 25-гидроксиэргокальциферола — 25(OH)D [5].

Процесс образования 25(OH)D в печени может нарушаться в случаях незрелости органов пищеварения, при хронических заболеваниях кишечника и печени, синдроме мальабсорбции, холестазае. Образование метаболита может также снижаться при генетически детерминированном нарушении активности 25-гидроксилазы, приеме лекарственных препаратов (люминала и других противосудорожных препаратов, глюкокортикоидов, рифампицина), конкурирующих за связь с конвертирующим ферментом. В подобных случаях может развиваться рахит, обусловленный этими нарушениями, т. е. эндогенный витамин-D-дефицитный рахит (подобные случаи называют еще печеночным рахитом).

Представители негроидной расы имеют более низкие уровни 25(OH)D, у них чаще выявляют дефицит витамина D, однако по сравнению с представителями европеоидной расы они имеют более высокую минеральную плотность костной ткани и более низкий риск переломов [6].

В настоящее время содержание 25(OH)D в крови является общепризнанным и наиболее точным индикатором уровня витамина D в организме. Достаточный уровень 25(OH)D колеблется от 30 до 70 нг/мл, недостаточный — от 21 до 29 нг/мл, дефицит наступает при содержании витамина D ниже 20 нг/мл, выраженный дефицит — менее 10 нг/мл [7].

В последующем в почках при участии  $1\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1) из 25(OH)D образуется главный метаболит витамина D — кальцитриол ( $1,25(OH)_2D$ ). Его синтез зависит от состояния функций почек (снижается при хронической болезни почек), уровня паратиреоидного и половых гормонов (эстрогенов и андрогенов), кальцитонина, пролактина, гормона роста, фактора роста фибробластов и концентрации в крови кальция и фосфора. Образование  $1,25(OH)_2D$  подавляют некоторые лекарственные средства, в частности противосудорожные и глюкокортикоиды.

Эффекты витамина D реализуются при его взаимодействии с рецепторами (vitamin D receptor, VDR). В настоящее время признано, что почти все ткани и клетки в организме человека имеют VDR и многие из них проявляют также активность  $1\alpha$ -гидроксилазы (CYP27B1), т. е. способность генерировать  $1,25(OH)_2D$  во внепочечных тканях. Фактические данные показывают, что в дополнение к классическому пути активации 25(OH)D в  $1,25(OH)_2D$  существует периферический аутокринный путь, который приводит к синтезу кальцитриола в различных периферических (не-

почечных) тканях. Основная часть ежедневного метаболического пула  $1,25(OH)_2D$  проходит через периферический аутокринный путь [8].

## Роль витамина D в развитии различных заболеваний

Как при дефиците витамина D, так и при нарушении функций VDR могут развиваться различные заболевания. Более 11 000 генов определены в качестве мишеней для VDR, контролируя многие ключевые механизмы, такие как метаболизм, адгезия клеток, дифференциация тканей, развитие и ангиогенез. Экспрессия рецептора витамина D и его генетический полиморфизм отличаются вариативностью в различных популяциях, а также зависят от возраста и пола. Полиморфизм VDR связан с рядом заболеваний [9].

Активированные VDR связываются с чувствительными к витамину D элементами с образованием гетеродимера, который может регулировать прямо или косвенно экспрессию около 3% генома человека [10].

Некоторые лиганды VDR имеют значительную терапевтическую эффективность. Известны возможности терапевтического применения лигандов VDR при ревматоидном артрите, псориазе, остеопорозе, лейкемии, новообразованиях, рассеянном склерозе, трансплантации органов. С учетом этого в настоящее время разработаны фармацевтические подходы к восстановлению функций рецепторов витамина D — антиоксидант ресвератрол, флавоноид кверцетин, эфирные масла (имбирь, куркумин), цинк и парикальцитол [11].

**Все это позволяет сделать ключевой вывод: функционирование всех клеток организма невозможно без витамина D [12].**

Не меньшей значимой активностью обладает и витамин-D-связывающий белок (ВДСБ) — основной транспортный белок для метаболитов витамина D. Этот многофункциональный белок играет важную роль в регуляции врожденной иммунной системы — защищает организм от последствий повреждения клеток при ишемии ткани, воспалении или механическом повреждении. Его активность повышается при сахарном диабете (СД), некоторых формах онкологической патологии, эпилепсии, синдромах Альцгеймера и Паркинсона [9].

К настоящему времени сформировано представление о **витамин-D-гормональной системе** (см. рисунок), роль которой в организме чаще рассматривается в целом как влияние витамина D.

К настоящему времени известно более 50 метаболитов витамина D, входящих в витамин-D-гормональную систему и определяющих ее деятельность. Но на сегодня только два метаболита витамина D — 25(OH)D и  $1,25(OH)_2D$  получили наибольшее внимание исследователей, хотя 25(OH)D представляет 0,03%, а  $1,25(OH)_2D$  0,4% от общего количества метаболитов.

Установлено, что метаболиты  $1,24R,25(OH)_3D$ ,  $1,25S,26(OH)_3D$ ,  $1,25(OH)_2D$  стимулируют адсорбцию кальция костной тканью и характеризуются синергическим противорахитическим эффектом, 25(OH)D оказывает противовоспалительный эффект. Кальцитроевая кислота (продукт окончательной деградации витамина D) может активировать VDR-опосредованную транскрипцию, а также обеспечивает защитные свойства витамина D против рака толстой

кишки. Метаболит  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  является одним из центральных факторов созревания хряща, особенно в период раннего постнатального развития [13].

Более 3000 синтетических аналогов метаболитов витамина D разработано для применения в терапии гиперпролиферативных заболеваний, таких как различные типы рака, псориаз, аутоиммунные заболевания кожи, разнообразная костная патология, однако до сих пор только небольшое число соединений витамина D применяется в клинической практике. Аналоги витамина D представляют собой группу соединений, которые могут быть использованы для регулирования экспрессии генов и гомеостаза кальция и фосфора, а также регуляции клеточного роста и дифференцировки широкого спектра клеток: кальцитриол, альфакальцидол, кальцитриол, максакальцитол, эльдекальцитол и др. [13].

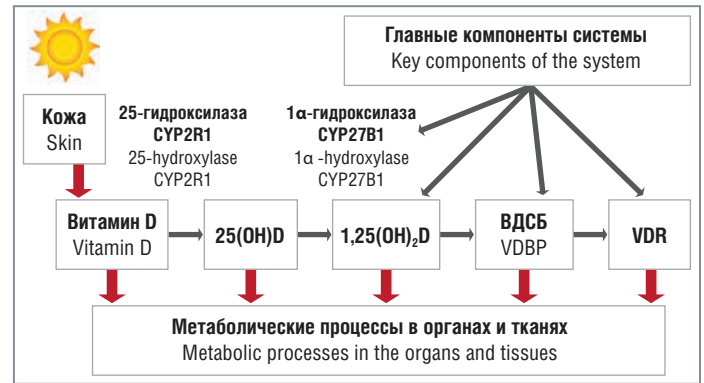
В последние годы получены новые данные об особой роли кожи в эффектах витамин-D-гормональной системы. Показано, что в эпидермисе происходит продукция витамина  $\text{D}_3$  из 7-дегидрохолестерола, который связан с активностью 7-дегидрохолестеролредуктазы (DHCR7). Мутации в гене *DHCR7* клинически характеризуются морфогенными и врожденными аберрациями, когнитивной отсталостью и измененным поведением — синдром Смита — Лемли — Опица (SLOS-синдром). Описана 151 мутация этого гена, а генетический локус *DHCR7/NADSYN1* был признан определяющим статус витамина D. Этот фермент является первой линией регуляции биосинтеза витамина D в коже. Эпидермис также содержит митохондриальный фермент CYP27A1, который гидроксилирует витамин D до  $25(\text{OH})\text{D}$ , и CYP27B1 — фермент, который определяет продукцию  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Эпидермальные кератиноциты называют единственными клетками в организме, в которых происходит полный цикл метаболизма витамина D. Эти данные позволили предложить альтернативный метод введения препаратов витамина D — чрескожно [5].

Наиболее хорошо изучено влияние витамина D на фосфатно-кальциевый обмен и моделирование кости. Помимо витамина D в этом процессе участвуют ионы кальция и фосфатов, остеотропные макро- и микроэлементы, гормоны (в первую очередь паратиреоидный гормон, ПТГ), фактор роста фибробластов, фактор некроза опухолей (ФНО), простагландины и интерлейкины.

Роль витамина D не ограничивается «классическими» костными (кальциемическими) эффектами. Многочисленными исследованиями установлено плейотропное действие витамина D. Показано, что дефицит витамина D связан с сердечно-сосудистыми, неврологическими, метаболическими, онкологическими заболеваниями. Причем дозы колекальциферола для осуществления внекостных (некальциемических) эффектов требуются большие, чем для проявления костных (кальциемических) функций.

Витамин D осуществляет [14]:

- ♦ модуляцию воспаления за счет того, что:
  - ингибирует активность ядерного фактора  $\kappa\text{B}$ ;
  - регулирует уровни цитокинов (интерлейкинов 6, 8, 17A, 10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$ );
  - подавляет активность макрофагов, дендритных клеток, Т- и В-клеток;
- ♦ регулирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) за счет супрессии биосинтеза ренина, ангиотензина II, альдостерона;



**Рисунок.** Витамин-D-гормональная система [8].

VDBP — витамин-D-связывающий белок, VDR — рецепторы витамина D (vitamin-D receptors)

**Fig.** Vitamin-D endocrine system [8].

VDBP — vitamin-D-binding protein, VDR — vitamin-D receptors

- ♦ контроль выработки ПТГ и избыток кальция в клетках;
- ♦ регуляцию пролиферации и гипертрофии сердечных миоцитов;
- ♦ регуляцию гладкой мускулатуры сосудов.

Витамин D оказывает геномные и негеномные эффекты. Геномные влияния реализуются через VDR, которые определяют экспрессию генов, синтез гормонов, факторов роста и воспаление. Негеномные эффекты — это воздействие метаболитов витамина D на сигнальные пути в клетках иммунной, нервной системы, жировой ткани и др. [15].

Во многом эффекты витамина D обусловлены иммуномодулирующими свойствами метаболитов витамин-D-гормональной системы. Обеспеченность витамином D существенно влияет на иммунитет, в том числе на противовирусную и противомикробную защиту организма [16, 17]. Он регулирует воспалительные процессы, влияя на транскрипцию генов иммунного ответа в макрофагах, Т-клетках и дендритных клетках. На это указывает открытие VDR почти во всех типах клеток иммунной системы, в том числе в нейтрофилах, моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, а также Т-лимфоцитах (CD4 и CD8) и В-лимфоцитах, модулирующих врожденный и приобретенный иммунный ответ.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  — иммуномодулятор, ориентированный на различные клетки иммунной системы. Помимо прямого модулирующего действия на различные клетки иммунной системы, имеется еще механизм, обеспечивающий иммуностропное действие витамина D на продукцию антимикробных пептидов: кателицидина и дефензинов [18]. Дефицит витамина D способствует воспалительному иммунному ответу с участием Th1/Th17-клеток.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  снижает выработку провоспалительных цитокинов (ФНО, интерферонов), увеличивает экспрессию макрофагами противовоспалительных цитокинов, способствует индукции Т-регуляторных клеток, ингибирующих воспалительные процессы, усиливает экспрессию генов, ассоциированных с антиоксидантной функцией, а именно глутатионредуктазы и модифицированной субъединицы глутамат-цистеин-лигазы [19–21]. Доказанная профилактическая роль витамина D при многих инфекционных заболеваниях дыхательных путей указывает на то, что такую же роль он должен играть и при инфекции SARS-CoV-2. Витамин D ингибирует «цитокينو-

вый шторм», переключая провоспалительный ответ Th1 и Th17 на противовоспалительный ответ Th2 и Treg [19].

Витамин D является важным фактором, определяющим состав микробиома кишечника. Как было сказано выше, снижение продукции  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  или экспрессии VDR меняет транскрипцию кателицина и дефензинов, которые влияют на микробиом, способствуют увеличению колонизации протеобактерий и усилению воспалительного процесса при патологии кишечника [22].

Обеспеченность витамином D является лабильным фактором, а потенциальные терапевтические преимущества приема препаратов витамина D для профилактики заболеваний и поддержания здоровой микробиоты подтверждены рядом исследований. После приема витамина  $\text{D}_3$  наблюдалось увеличение количества полезных бактерий в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, снижение числа патогенных микробов и активности воспалительных проявлений в кишечнике [23].

В зонтичном обзоре 74 метаанализов исследований по изучению содержания витамина D в плазме, 87 метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке эффективности коррекции дефицита витамина D при 137 нозологических формах (костных, злокачественных, сердечно-сосудистых, аутоиммунных, инфекционных, метаболических и других заболеваниях) показано снижение риска развития патологии на 50–70% [24].

В 1981 г. профессор R. Scragg предположил, что увеличение сердечно-сосудистых заболеваний, обычно наблюдаемое зимой, может быть результатом низких уровней  $25(\text{OH})\text{D}$  из-за снижения воздействия ультрафиолетового излучения [25]. В настоящее время установлена связь между обеспеченностью витамином D и развитием сердечно-сосудистой патологии [26]. Показано влияние витамина D на развитие воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, активации РААС, гипертрофии и фиброза миокарда [27]. При дефиците витамина D общий риск сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается на 44% (относительный риск (ОР) 1,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,69), а риск сердечно-сосудистой смертности увеличивается на 54% (ОР 1,54, 95% ДИ 1,29–1,84) [28].

Метаанализ 25 исследований (11 231 участник) показал, что назначение препаратов витамина D привело к статистически значимому снижению числа острых инфекций дыхательных путей (отношение шансов (ОШ) 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96,  $p < 0,001$ ). Ежедневное или еженедельное применение витамина D без добавления болюсных доз защищало от острых инфекций дыхательных путей, в то время как схемы, предполагавшие только применение болюсных доз, не давали такого эффекта. Таким образом, данное исследование установило новое важное показание к применению витамина D — профилактику острой инфекции дыхательных путей [17].

## Витамин D и COVID-19

В настоящее время в большом количестве исследований установлено, что дефицит/недостаточность витамина D повышает вероятность заражения и тяжелого течения COVID-19 [29].

Пациенты с дефицитом витамина D ( $< 20$  нг/мл) в 14 раз чаще имели тяжелое течение заболевания или находились в критическом состоянии, чем пациенты с со-

держанием  $25(\text{OH})\text{D} \geq 40$  нг/мл (ОШ 14, 95% ДИ 4–51,  $p < 0,001$ ) [30]. Метаанализ показал, что вероятность развития тяжелых стадий COVID-19 в 5 раз выше у пациентов с дефицитом витамина D [31].

В европейских странах, у населения которых уровень витамина  $25(\text{OH})\text{D}$  в среднем был меньше или равен 50 нмоль/л, летальность при COVID-19 была выше, чем в странах, у населения которых уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  был выше 50 нмоль/л (ОР 2,155, 95% ДИ 1,068–4,347,  $p = 0,032$ ) [32].

Оптимальный уровень  $25(\text{OH})\text{D}$  (30–60 нг/мл) в крови уменьшает риски, связанные с COVID-19, — риски инфицирования, тяжелого течения и смерти. Препараты витамина D недороги, имеют низкий риск токсичности и оказывают очевидный эффект. Рекомендуемая суточная доза витамина  $\text{D}_3$  — 1000–2000 МЕ для детей и 4000–5000 МЕ для взрослых [29, 33]. K. Amrein et al. [34] провели анализ научной литературы и пришли к заключению, что назначение витамина D, вероятнее всего, эффективно только при его дефиците.

## ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНА D ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ И ДЕТЕЙ

Известно, что метаболизм витамина D усиливается в периоды беременности и лактации. Обеспеченность витамином D в детстве влияет на состояние здоровья ребенка в течение всей жизни. Эффекты витамина D проявляются уже в перинатальном периоде. Этот витамин — лидер эпигенетического потенциала, связи между событиями в жизни плода и болезнями во взрослой жизни.  $25(\text{OH})\text{D}$  преодолевает плацентарный барьер и представляет собой основной пул витамина D у плода. Дефицит витамина D на ранних сроках беременности связан с увеличением риска преэклампсии, нарушением толерантности к глюкозе и развитием метаболического синдрома, повышением риска развития гестационного диабета на поздних сроках беременности и увеличением частоты спонтанных преждевременных родов. Во время беременности VDR и ферменты, осуществляющие регуляцию метаболизма витамина D, экспрессируются в плаценте и децидуальной оболочке, что указывает на его роль в иммуномодуляции в системе «мать — плод». Дефицит витамина D у беременных и детей раннего возраста повышает риск задержки формирования структур мозга, риск развития атопических и аутоиммунных заболеваний, сердечно-сосудистой патологии, а также препятствует полноценному развитию костной системы на протяжении всей жизни. Установлена связь дефицита витамина D с развитием нейродегенеративной патологии, а также с другими нейростероидами [35–38].

По данным R. Wierzejska et al. [39], средняя концентрация витамина D в материнской крови составляла  $19,3 \pm 7,9$  нг/мл и была тесно связана с временем года:  $16,5 \pm 8,2$  нг/мл зимой и  $22,2 \pm 6,5$  нг/мл летом ( $p < 0,001$ ).

В 2018 г. был проведен метаанализ 24 РКИ с участием беременных женщин ( $n = 5405$ ), получавших витамин D и не получавших его. Установлено, что прием витамина D во время беременности связан со снижением риска низкой массы тела для данного гестационного возраста и улучшением роста младенцев без риска возникновения внутриутробного или неонатального летального исхода или врожденных аномалий плода. Прием витамина D в дозах 2000 МЕ/сут или ниже во время беременности может снизить риск внутриутробной или неонатальной смертности [40].

## Дефицит витамина D и подходы к его коррекции

Еще в 2006 г. B.W. Hollis писал: «Кто бы мог подумать, что «простое питательное вещество» может обладать таким глобальным потенциалом здоровья?» [41].

Недостаточное поступление витамина D является глобальной проблемой здравоохранения, связанной с тяжелыми заболеваниями, в основном затрагивающими детей, подростков, беременных, людей с темной пигментацией кожи (по Фитцпатрику), пациентов, страдающих от недоедания, синдромов мальабсорбции или ожирения, а также пожилых людей [42].

Солнечный свет необходим для нормального синтеза витамина D в коже, однако при этом повышает риск возникновения рака.

В разных регионах России частота дефицита/недостаточности витамина D у детей раннего возраста колеблется от 58–53% в Москве и Екатеринбурге до 85–87% в Казани и Владивостоке [7, 43]. Лишь у 6% девочек-подростков, включенных в исследование, обеспеченность витамином D была достаточной (>30 нг/мл) [44]. При обследовании 10 707 взрослых и детей частота низкой обеспеченности витамином D в Москве и Московской области в 2021 г. составила 82,9%, причем самые низкие значения 25(OH)D зарегистрированы в зимне-весенний период [45]. При обследовании взрослых в РФ в 2014 г. дефицит уровня 25(OH)D установлен у 87% женщин и 100% мужчин [46]. Среди здоровых детей дошкольного возраста две трети имеют сниженный уровень 25(OH)D [47, 48].

Дефицит витамина D в странах Персидского залива имеют до 87% жителей, что может способствовать высокой частоте неинфекционных заболеваний (артериальная гипертензия, СД и ожирение), которые широко распространены в этом регионе [49].

К причинам дефицита витамина D относятся недостаточное поступление витамина D в организм (недостаточная инсоляция, дефицит в пище, отсутствие дотации витамина D, из которого образуются активные метаболиты 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D) и снижение его синтеза (снижение почечной продукции 1,25(OH)<sub>2</sub>D нередко выявляют при остеопорозе, заболеваниях почек, дефиците половых гормонов, гипопаратиреозе, под влиянием глюкокортикостероидов и противоэпилептических средств). При дефиците витамина D нарушается деятельность VDR. Рассматривается возможность резистентности к 1,25(OH)<sub>2</sub>D, связанная с возрастом (>65 лет), что обусловлено снижением числа VDR в тканях-мишенях и прежде всего в кишечнике, почках и скелетных мышцах.

Уровень витамина D в крови полностью зависит от способности организма к его усвоению. Нарушается синтез витамина D при недостатке магния, низком уровне витамина K<sub>2</sub>, низкожировых диетах, нарушении функций печени или почек, ожирении, особенно у лиц старше 65 лет. Снижение 25(OH)D лишь на 10 нг/мл увеличивает риск смерти от всех причин на 16% [50].

Синтез витамина D снижается при использовании солнцезащитных средств, УФ-защитающих кремов и закрытой одежды. Дефицит витамина D чаще определяется у лиц с заболеваниями кишечника (целиакия, болезнь Крона, муковисцидоз), при ожирении и зависит от типа кожи (от ее природного оттенка зависит чувствительность к солнечным лучам и скорость усвоения витамина D) и возраста (к 70 годам почти на 70% снижается способность организма к син-

тезу витамина D). Некоторые фармацевтические препараты снижают концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови путем активации прегнан X рецептора [38]. К таким препаратам относятся противоэпилептические, антинеопластические, антибиотики, противовоспалительные, антигипертензивные, антиретровирусные, эндокринные и некоторые фитопрепараты. Применение фармацевтических препаратов обычно увеличивается с возрастом, и возможной причиной повышения риска дефицита витамина D у пожилых людей может быть повышенное число хронических заболеваний [51].

Существует индивидуальная варибельность ответа на одну и ту же дозу витамина D [52]. При назначении витамина D<sub>3</sub> в дозе 2000 МЕ группе взрослых жителей Швеции и определении через 1 мес. уровня 25(OH)D были выделены 3 категории: 23,9% с низким уровнем ответа, 50,7% со средним уровнем ответа, 25,4% с максимальным ответом [53].

По нашим данным, при обследовании детей раннего возраста с исходным уровнем 25(OH)D менее 10 нг/мл (т. е. с глубоким дефицитом витамина D) при повторном обследовании через 1 мес. ожидаемый (высокий) уровень метаболита (50–80 нг/мл) отмечен лишь у 35% детей, средний ответ (30–50 нг/мл) у 22%, а у 43% детей уровень метаболита повысился лишь незначительно — от 15 до 30 нг/мл [43].

Уровень 25(OH)D всегда следует контролировать и корректировать по динамике его роста. В зависимости от исходного уровня следует подбирать дозу препарата с оценкой степени ответа через 1 мес. (высокий, средний и низкий). При высоком ответе дозу следует снизить, при среднем — прием продолжить, а при низком — увеличить с последующим контролем.

Индекс ответа на витамин D позволяет более точно отслеживать его эффекты в клинических условиях, таких как профилактика остеопороза, саркопении, аутоиммунных заболеваний и, возможно, даже рака. Индекс зависит от генетического и эпигенетического статуса человека, но не зависит от обеспеченности его витамином D и определяется, прежде всего, изменениями транскриптома (т. е. транскрипцией мРНК генов — мишеней витамина D) тканей, реагирующих на витамин D [54], образующийся под действием солнечных лучей.

Даже регулярное пребывание на солнце не гарантирует того, что в организме есть достаточная концентрация витамина D. Известно, что он может поступать в организм с природными источниками, к которым относятся рыбий жир, сыр, яичный желток, рыба (скумбрия, лосось, тунец), говядина, печень (табл. 1) [55].

Современные исследования показали, что продукты животного происхождения (мясо, птица и яйца) обычно содержат дополнительно к витамину D некоторое количество 25(OH)D, причем этот метаболит примерно в 5 раз более эффективен для повышения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови, чем исходный витамин (табл. 2) [56].

Витамин D<sub>3</sub>, присутствующий в молоке, нестабилен при пастеризации и стерилизации [57]. Негативный эффект Ca<sup>2+</sup> на биодоступность витамина D<sub>3</sub> показан при совместном инкапсулировании ионов кальция и витамина D<sub>3</sub>. Этот эффект был приписан образованию нерастворимого кальциевого мыла на стадии пищеварения в тонком кишечнике. Наличие ионов кальция в кишеч-

**Таблица 1.** Пищевые источники витамина D [55]**Table 1.** Food sources of vitamin D [55]

Естественные пищевые источники Natural food sources	Содержание витамина D, МЕ (D <sub>2</sub> или D <sub>3</sub> ) Vitamin D, IU (D <sub>2</sub> or D <sub>3</sub> )
Дикий лосось (100 г) / Wild salmon (100 g)	600-1000
Лосось, выращенный на ферме (100 г) Farmed salmon (100 g)	100-250
Сельдь (100 г) / Herring (100 g)	294-1676
Сом (100 г) / Catfish (100 g)	500
Консервированные сардины (100 г) Canned sardines (100 g)	300-600
Консервированная макрель (100 г) Canned mackerel (100 g)	250
Консервированный тунец (100 г) Canned tuna (100 g)	236
Рыбий жир (столовая ложка) Fish oil (table spoon)	400-1000
Грибы, облученные УФ (100 г) UV-irradiated mushroom (100 g)	446
Грибы, не облученные УФ (100 г) non-UV-irradiated mushrooms (100 g)	10-100
Сливочное масло (100 г) / Butter (100 g)	52
Молоко (стакан) / Milk (glass)	2
Молоко, обогащенное витамином D (стакан) Vitamin D fortified milk (glass)	80-100
Сметана (100 г) / Sour cream (100 g)	50
Яичный желток (1 шт.) / Egg yolk (per piece)	20
Сыр (100 г) / Cheese (100 g)	44
Говяжья печень (100 г) / Beef liver (100 g)	45-15

**Таблица 2.** Содержание витамина D и его метаболита в продуктах животного происхождения [56]**Table 2.** Content of vitamin D and its metabolites in animal food [56]

Продукт Food	Витамин D, нг/мл Vitamin D, ng/ml	25(OH)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml
Говядина, стейк жареный Beef – fried stake	0,10±0,003	0,26±0,009
Говядина, стейк сырой Beef – raw stake	0,07±0,002	0,22±0,04
Свинные отбивные Tenderized pork	0,77±0,04	0,25±0,03
Куриное темное мясо Chicken dark meat	0,18±0,07	0,22±0,04
Яйцо большое сырое Large raw egg	2,50±0,7	0,65±0,08

ной жидкости снижает содержание свободных жирных кислот и биодоступность витамина D<sub>3</sub> из-за ингибирования процесса мицеллизации [58].

### Интоксикация витамином D

Основными признаками интоксикации витамином D являются гиперкальциурия, гиперкальциемия, подавление ПТГ и концентрация 25(OH)D >150 нг/мл (375 нмоль/л). Высокие концентрации 25(OH)D чрезмерно насыщают ВДСБ и повышают биодоступность 1,25(OH)<sub>2</sub>D для ядра клеток-мишеней. Симптомы интоксикации могут включать нейropsychические проявления, такие как трудности с концентрацией внимания, спутанность сознания, депрессия, а также желудочно-кишечные (рвота, боль в животе, запор), сердечно-сосудистые и почечные симптомы [59].

Наиболее распространенной причиной интоксикации является случайная передозировка витамина D из-за халатности, неосведомленности и/или производственной ошибки [60].

По данным определения сывороточного уровня 25(OH)D у 282 932 пациентов, гипервитаминоз D (25(OH)D >88 нг/мл) был отмечен у 1311 (0,5%) пациентов. Основная причина — продолжительный неконтролируемый прием витамина D в дозах выше профилактических. По данным авторов, безопасный уровень витамина D для постоянного ежедневного приема составляет 4000 МЕ. Острая токсичность витамина D обычно наблюдается при приеме 10 000 МЕ/сут в течение нескольких недель и более. Использование болюсной дозы витамина D связано с повышенным риском переломов и увеличением случаев гипервитаминоза D [61].

В некоторых исследованиях гиперкальциемия в основном не сопровождалась гипервитаминозом D и интоксикацией [60], не наблюдалось также высокой корреляции между уровнем 25(OH)D и содержанием кальция в крови [61].

При определении содержания 25(OH)D у 5527 пациентов из Индии дефицит и недостаточность витамина D наблюдались у 59,4% и 77,3% соответственно. Однако за 5 лет (с 2011 по 2016 г.) отмечен существенный рост числа случаев гипервитаминоза D — с 1,48% до 7,82%. Гипервитаминоз D (25(OH)D >250 нмоль/л) отмечен у 225 (4,1%) пациентов, из которых 151 (2,7%) имел интоксикацию витамином D (25(OH)D >375 нмоль/л). Тенденция к росту случаев гипервитаминоза D выявлена в Ирландии, Англии, Канаде и Австралии [62].

Интоксикация/гиперчувствительность к витамину D отражает нарушение регуляции метаболизма витамина D. Эндогенная интоксикация витамином D может быть обусловлена избыточной продукцией метаболитов витамина D — 25(OH)D и 1,25(OH)<sub>2</sub>D — при саркоидозе, туберкулезе, грибковых заболеваниях, полимиозите, бериллиозе, некоторых лимфомах, а также сниженной деградацией этого метаболита при идиопатической детской гиперкальциемии, гиперчувствительности к витамину D вследствие нарушения регуляции его метаболизма (синдром Вильямса) [62–64].

Эндогенными факторами развития гипервитаминоза D являются [59, 65, 66]:

- ♦ прием чрезвычайно высоких доз фармакологических препаратов;
- ♦ чрезмерное образование активного метаболита витамина D — 1,25(OH)<sub>2</sub>D при гранулематозных состояниях;

- ♦ сниженная метаболизация  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  при идиопатической инфантильной гиперкальциемии;
- ♦ чрезмерное образование  $25(\text{OH})\text{D}$  и  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  при врожденных состояниях, таких как синдром Вильямса — Бьюрена (гиперкальциемия, обызвествление сосудов, нарушение метаболизма кальцитонина и эластина), при повышенной активности  $1\alpha$ -гидроксилазы, подавлении активности  $24$ -гидроксилазы, увеличении числа рецепторов витамина D, насыщении ВДСБ.

### ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНА D: ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Научное сообщество РФ не рекомендует назначать БАД, содержащие витамин D, для профилактики, лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D по следующим причинам:

- ♦ в отличие от лекарственных средств они предназначены для нормализации состава пищевого рациона с целью обеспечения обычной пищевой потребности организма человека в витамине D;
- ♦ система контроля и обеспечения качества БАД не может обеспечить эффективность и безопасность их применения в лечебных и поддерживающих дозах;
- ♦ в соответствии с действующим законодательством БАД с витамином D в РФ могут применяться в дозах, не превышающих 400 МЕ/сут для детей старше 3 лет и 200 МЕ — для детей от 1,5 года до 3 лет, что недостаточно для лечения и поддерживающей терапии дефицита и недостаточности витамина D [67].

Суточные дозы витамина D детям — от 400 до 600 МЕ и взрослым — от 600 до 800 МЕ — рекомендуются лишь для поддержания здоровья костей и нормального метаболизма кальция у здоровых людей [67]. Для профилактики, лечения заболеваний или реабилитации рассматриваются только лекарственные средства (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (последняя редакция). Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован в Минздраве России 23.08.2016, рег. № 43357)). Европейский консенсус по витамину D рекомендует детям и взрослым дозу препарата от 800 до 2000 МЕ/сут для обеспечения достаточного статуса витамина D. Для лечения дефицита используются более высокие дозы витамина D (до 6000 МЕ/сут) в течение 4–12 нед. до достижения концентраций метаболита от 50 до 75 нг/мл [68].

Лечение, поддерживающую терапию и профилактику дефицита и недостаточности витамина D следует проводить путем назначения лекарственных средств, содержащих витамин D (предпочтительно колекальциферол) в качестве действующего вещества.

Хорошую степень всасывания витамина D независимо от состава пищи, приема лекарств, а также возраста и состояния желудочно-кишечного тракта обеспечивают водные (мицеллярные) растворы витамина D [7].

При использовании водного раствора улучшается всасывание и метаболизм колекальциферола у здоровых детей, а также у недоношенных детей, при перинатальных поражениях центральной нервной системы, при незрелости или заболеваниях пищеварительной системы, при желтухе [43]. К мицеллированным растворам витамина D относится препарат Аквадетрим® (капли для приема внутрь, 1 капля содержит 500 МЕ колекальциферола). Для профилактики

и лечения дефицита витамина D можно также использовать колекальциферол в лекарственной форме «таблетки растворимые» (Аквадетрим, таблетка содержит 500 МЕ колекальциферола). Рекомендуемые дозы витамина D для профилактики и лечения недостаточности/дефицита витамина D представлены в Национальной программе «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2021) [7].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При решении проблем общественного здравоохранения в последние годы сохраняется высокий интерес к частоте и роли дефицита витамина D и путям его коррекции. Витамин D является третьим (после оптимального питания и физической активности) наиболее важным фактором, влияющим на здоровье. Большое количество проведенных исследований, в том числе метаанализов, связывают многие заболевания с дефицитом витамина D. Оптимальная обеспеченность витамином D и его метаболитами стала важным аспектом политики здравоохранения, ориентированной на увеличение продолжительности жизни на фоне высокой частоты хронических заболеваний, негативных изменений в пищевых привычках и образе жизни. Поддержание оптимальной обеспеченности витамином D — одна из лучших инвестиций в долгосрочное здоровье.

### Литература / References

1. Finds vitamin D is bone protector. (Electronic resource.) URL: <https://www.nytimes.com/1922/06/19/archives/finds-new-vitamin-is-bone-protector-johns-hopkins-biochemist.html>. (access date: 26.05.2022).
2. Святкина К.А., Хвувль А.М., Рассолова М.А. Рахит. Под ред. проф. П.А. Пономаревой. М.: Медицина; 1964. [Svyatkina K.A., Khvul A.M., Rassolova M.A. Rickets. Ed. prof. P.A. Ponomareva. M.: Medicine; 1964 (in Russ.).]
3. DeLuca H.F. Vitamin D: the vitamin and the hormone. Fed Proc. 1974;33(11):2211–2219.
4. Holick M.F., Garabedian M., DeLuca H.F. 1,25-dihydroxycholecalciferol: metabolite of vitamin D3 active on bone in anephric rats. Science. 1972;176(4039):1146–1147. DOI: 10.1126/science.176.4039.1146.
5. Bikle D.D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. J Endocr Soc. 2020;4(2):bvz038. DOI: 10.1210/jendso/bvz038.
6. Powe C.E., Evans M.K., Wenger J. et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. N Engl J Med. 2013;369(21):1991–2000. DOI: 10.1056/NEJMoa1306357.
7. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков РФ: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2021. [National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". M.: Pediatr; 2021 (in Russ.).]
8. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1):F8–28. DOI: 10.1152/ajprenal.00336.
9. Malik S., Fu L., Juras D.J. et al. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):1–22. DOI: 10.3109/10408363.2012.750262.
10. Clark A., Mach N. Role of Vitamin D in the Hygiene Hypothesis: The Interplay between Vitamin D, Vitamin D Receptors, Gut Microbiota, and Immune Response. Front Immunol. 2016;7:627. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00627.
11. Takada I., Makishima M. Therapeutic application of vitamin D receptor ligands: an updated patent review. Expert Opin Ther Pat. 2015;25(12):1373–1383. DOI: 10.1517/13543776.2015.1093113.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Под ред. акад. РАН Е.И. Гусева, проф. И.Н. Захаровой. М.: ТОРУС ПРЕСС; 2015.



- [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D is a paradigm shift. Gusev E.I., Zakharova I.N., eds. Moscow: TORUS PRESS; 2015 (in Russ.).
13. Kuhn D. Robert. Chapter 14. Endocrine, Metabolic, and Nutritional Diseases. In: Marchiori D.M., ed. Clinical Imaging. Third Ed. Mosby; 2014.
14. Liu W., Zhang L., Xu H.J. et al. The anti-inflammatory effects of Vitamin D in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2736. DOI: 10.3390/ijms19092736.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет.* 2016;1:12–21.
- [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. The genome-wide analysis of the vitamin D receptor binding sites evidences a wide range of potential therapeutic applications of vitamin D. *Medical Council.* 2016;1:12–21 (in Russ.).
16. Bartley J. Vitamin D, innate immunity and upper respiratory tract infection. *J Laryngol Otol.* 2010;124(5):465–469. DOI: 10.1017/S0022215109992684.
17. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583. DOI: 10.1136/bmj.i6583.
18. Gombart A.F., Borregaard N., Koefler H.P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.* 2005;19(9):1067–1077. DOI: 10.1096/fj.04-3284com.
19. Tomaszewska A., Rustecka A., Lipińska-Opałka A. et al. The Role of Vitamin D in COVID-19 and the Impact of Pandemic Restrictions on Vitamin D Blood Content. *Front Pharmacol.* 2022;13:836738. DOI: 10.3389/fphar.2022.836738.
20. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(1):50–61. DOI: 10.1017/S0029665111001650.
21. Holick M.F. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):4–18. DOI: 10.2174/138945011793591635.
22. Tabatabaeizadeh S.A., Tafazoli N., Ferns G.A. et al. Vitamin D, the gut microbiome and inflammatory bowel disease. *J Res Med Sci.* 2018;23:75. DOI: 10.4103/jrms.JRMS\_606\_17.
23. Charoengnam N., Shirvani A., Kalajian T.A. et al. The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D3 Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. *Anticancer Res.* 2020;40(1):551–556. DOI: 10.21873/anticancer.13984.
24. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomized trials. *BMJ.* 2014;348:g2035. DOI: 10.1136/bmj.g2035.
25. Scragg R. Vitamin D and Cardiovascular Disease: are we at a tipping point? (Electronic resource.) URL: [https://niwa.co.nz/sites/niwa.co.nz/files/vit\\_d\\_and\\_cvd.pdf](https://niwa.co.nz/sites/niwa.co.nz/files/vit_d_and_cvd.pdf) (access date: 26.05.2022).
26. Cosentino N., Campodonico J., Milazzo V. et al. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients.* 2021;13(10):3603. DOI: 10.3390/nu13103603.
27. Rai V., Agrawal D.K. Role of Vitamin D in Cardiovascular Diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1039–1059. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.009.
28. Gholami F., Moradi G., Zareei B. et al. The association between circulating 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19:248. DOI: 10.1186/s12872-019-1236-7.
29. Dissanayake H.A., de Silva N.L., Sumanatilleke M. et al. Prognostic and Therapeutic Role of Vitamin D in COVID-19: Systematic Review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(5):1484–1502. DOI: 10.1210/clinem/dgab892.
30. Dror A.A., Morozov N., Daoud A. et al. Pre-infection 25-hydroxyvitamin D3 levels and association with severity of COVID-19 illness. *PLoS One.* 2022;17(2):e0263069. DOI: 10.1371/journal.pone.0263069.
31. Ghasemian R., Shamshirian A., Heydari K. et al. The role of vitamin D in the age of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14675. DOI: 10.1111/ijcp.14675.
32. Ahmad A., Heumann C., Ali R., Oliver T. Mean Vitamin D levels in 19 European Countries & COVID-19 Mortality over 10 months. *MedRxiv.* 2021;03:11:21253361. DOI: 10.1101/2021.03.11.21253361.
33. Vitamin D: advice for all age groups. (Electronic resource.) URL: <https://www.gov.scot/publications/vitamin-d-advice-for-all-age-groups/> (access date: 27.05.2022).
34. Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M. et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(11):1498–1513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y.
35. Thandrayen K., Pettifor J.M. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39(2):303–220. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.006.
36. Ashley B., Simner C., Manousopoulou A. et al. Placental uptake and metabolism of 25(OH)vitamin D determine its activity within the fetoplacental unit. *Elife.* 2022;11:e71094. DOI: 10.7554/eLife.71094.
37. Karras S.N., Wagner C.L., Castracane V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism.* 2018;86:112–123. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.
38. Bodnar L.M., Catov J.M., Simhan H.N. et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3517–3522. DOI: 10.1210/jc.2007-0718.
39. Wierzejska R., Jarosz M., Sawicki W. et al. Vitamin D Concentration in Maternal and Umbilical Cord Blood by Season. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(10):1121. DOI: 10.3390/ijerph14101121.
40. Bi W.G., Nuyt A.M., Weiler H. et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(7):635–645. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
41. Hollis B.W., Wagner C.L. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ.* 2006;174(9):1287–1290. DOI: 10.1503/cmaj.060149.
42. Parva N.R., Tadepalli S., Singh P. et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency and Associated Risk Factors in the US Population (2011–2012). *Cureus.* 2018;10(6):e2741. DOI: 10.7759/cureus.
43. Мальцев С.В., Закирова А.М., Мансурова Г.Ш. Обеспеченность витамином D детей раннего возраста из группы медико-социального риска. *Практическая медицина.* 2016;1:29–37.
- [Maltsev S.V., Zakirova A.M., Mansurova G.Sh. Provision of vitamin D in young children from the group of medical and social risk. *Practical medicine.* 2016;1:29–37 (in Russ.).
44. Захарова И.Н., Соловьева Е.А., Творогова Т.М., Сугян Н.Г. Дифференцированный подход к коррекции низкого статуса витамина D у девочек-подростков г. Москвы. *Медицинский совет.* 2021;17:256–263. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-256-263.
- [Zakharova I.N., Solovieva E.A., Tvorogova T.M., Sugyan N.G. A differentiated approach to correcting low vitamin D status in adolescent girls in Moscow. *Medical council.* 2021;17:256–263 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-256-263.
45. Одинаева Н.Д., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В. и др. Сезонные колебания уровня витамина D у детей и взрослых при различных заболеваниях. *Вопросы детской диетологии.* 2022;20(2):29–37. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-29-37.
- [Odinaeva N.D., Kondratieva E.I., Loshkova E.V. Seasonal fluctuations in vitamin D levels in children and adults with various diseases. *Pediatric Nutrition.* 2022;20(2):29–37 (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2022-2-29-37.
46. Клинические рекомендации «Дефицит витамина D: диагностика, лечение, профилактика». М.; 2014.
- [Clinical guidelines "Vitamin D deficiency: diagnosis, treatment, prevention". М.; 2014 (in Russ.).
47. Chen Z., Lv X., Hu W. et al. Vitamin D Status and Its Influence on the Health of Preschool Children in Hangzhou. *Front Public Health.* 2021;9:675403. DOI: 10.3389/fpubh.2021.675403.
48. Taylor S.N. Vitamin D in Toddlers, Preschool Children, and Adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(Suppl 2):30–41. DOI: 10.1159/000505635.
49. Sampat N., Al-Bulushi B., Al-Subhi L. et al. Vitamin D: Public Health Status Regional Gulf Region. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis.* 2019;9(4):117–135.
50. Мальцев С.В. Современные данные о витамине D — метаболизм, роль в организме, особенности применения в практике врача. *Практическая медицина.* 2020;18(4):8–22. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22.

- [Maltsev S.V. Modern data on vitamin D — metabolism, role in the body, features of use in the practice of a doctor. Practical medicine. 2020;18(4):8–22 (in Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-8-22.
51. Chowdhury R., Kunutsor S., Vitezova A. et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014;348:g1903. DOI: 10.1136/bmj.g1903.
52. Rusińska A., Pludowski P., Walczak M. et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland—Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies—2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:246. DOI: 10.3389/fendo.2018.00246.
53. Carlberg C., Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:12–17. DOI: 10.1016/j.jsmb.2016.12.011.
54. Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(3):676. DOI: 10.3390/nu11030676.
55. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации «Дефицит витамина D». 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_deficit\\_vitamina\\_d\\_2021.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf) (дата обращения: 26.05.2022).
- [Public organization "Russian Association of Endocrine nologs". Clinical guidelines "Vitamin D deficiency". 2021. (Electronic resource.) URL: [https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr\\_deficit\\_vitamina\\_d\\_2021.pdf](https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr_deficit_vitamina_d_2021.pdf) (access date: 05.26.2022) (in Russ.)].
56. Feldman D., Pike J.W., Adams J. *Vitamin D Health*. 3th ed. Elsevier; 2018.
57. Zhou H., Zheng B., Zhang Z. et al. Fortification of Plant-Based Milk with Calcium May Reduce Vitamin D Bioaccessibility: An In Vitro Digestion Study. *J Agric Food Chem*. 2021;69(14):4223–4233. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c01525.
58. Dima C., Dima S. Bioaccessibility study of calcium and vitamin D3 co-microencapsulated in water-in-oil-in-water double emulsions. *Food Chem*. 2020;303:125416. DOI: 10.1016/j.foodchem.2019.125416.
59. Tebben P.J., Singh R.J., Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2016;37(5):521–547. DOI: 10.1210/er.2016-1070.
60. Marcinowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszkiwicz J. et al. Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550. DOI: 10.3389/fendo.2018.00550.
61. Batman A., Saygili E.S., Yildiz D. et al. Risk of hypercalcemia in patients with very high serum 25-OH vitamin D levels. *Int J Clin Pract*. 2021;75(7):e14181. DOI: 10.1111/ijcp.14181.
62. Sharma L.K., Dutta D., Sharma N., Gadpayle A.K. The increasing problem of subclinical and overt hypervitaminosis D in India: An institutional experience and review. *Nutrition*. 2017;34:76–81. DOI: 10.1016/j.nut.2016.09.014.
63. Lin T.H., Lu H.J., Lin C.H. et al. Nephrocalcinosis in children who received high-dose vitamin D. *Pediatr Nephrol*. 2022;37(10):2471–2478. DOI: 10.1007/s00467-022-05512-6.
64. Farnaghi F., Hassanian-Moghaddam H., Zamani N. et al. Vitamin D toxicity in a pediatric toxicological referral center; a cross-sectional study from Iran. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):350. DOI: 10.1186/s12887-020-02240-4.
65. Wan M., Patel J., Rait G., Shroff R. Hypervitaminosis D and nephrocalcinosis: too much of a good thing? *Pediatr Nephrol*. 2022;37(10):2225–2229. DOI: 10.1007/s00467-022-05513-5.
66. Taylor P.N., Davies J.S. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1121–1127. DOI: 10.1111/bcp.13573.
67. Мельниченко Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Громова О.А. и др. Профилактика и лечение дефицита витамина D: выбор оптимального подхода. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(4):338–345. DOI: 10.15690/vsp.v20i4.2246.
- [Melnichenko G.A., Namazova-Baranova L.S., Gromova O.A. Prevention and treatment of vitamin D deficiency: the choice of the optimal approach. Questions of modern pediatrics. 2021;20(4):338–345 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v20i4.2246.
68. Pludowski P., Takacs I., Boyanov M. et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14(7):1483. DOI: 10.3390/nu14071483.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Мальцев Станислав Викторович** — заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и неонатологии имени Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-6203-2134.

**Контактная информация:** Мальцев Станислав Викторович, e-mail: [maltc@mail.ru](mailto:maltc@mail.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 30.06.2022.**

**Поступила после рецензирования 25.07.2022.**

**Принята в печать 17.08.2022.**

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Stanislav V. Maltsev** — Honored Scientist of RF, Dr. Sc. (Med.), Professor of the G.N. Speransky Department of Pediatrics and Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6203-2134.

**Contact information:** Stanislav V. Maltsev, e-mail: [maltc@mail.ru](mailto:maltc@mail.ru).

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

**There is no conflict of interests.**

**Received 30.06.2022.**

**Revised 25.07.2022.**

**Accepted 17.08.2022.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-253-261

## Влияние детских кисломолочных напитков, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, на здоровье ребенка раннего возраста

И.Н. Захарова<sup>1,2</sup>, И.В. Бережная<sup>1,2</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время во всем мире практикующие врачи различных специальностей все чаще возвращаются к использованию рационального, сбалансированного и обогащенного питания в профилактике различных заболеваний, в том числе и социально значимых: инфаркта миокарда, инсульта, сахарного диабета, ожирения, рака, аллергии. Тенденции последних десятилетий показали, что функциональное питание имеет наибольшие перспективы, если начинает применяться уже в раннем детском возрасте. В России, так же как и во всем мире, регулярно появляются новые пробиотики с таргетным действием на организм. Использование обогащенных пробиотиками *Streptococcus thermophilus*, FD DVS *nutrish*® La-5® (*Lactobacillus acidophilus*), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* кисломолочных продуктов в питании детей раннего возраста помогает сформировать сбалансированный рацион, правильное пищевое поведение и уменьшить частоту и тяжесть инфекционных и аллергических заболеваний у детей. Национальная программа вскармливания детей в Российской Федерации помогает докторам и родителям правильно использовать все современные возможности рынка детских продуктов промышленного производства. В статье рассмотрены понятия функционального питания, особенности ферментированных продуктов в рационе ребенка, эффекты разных пробиотических штаммов в линейке функционального питания детей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пробиотики, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, функциональное детское питание, кисломолочные продукты прикорма, биолакт.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Захарова И.Н., Бережная И.В., Скоробогатова Е.В. Влияние детских кисломолочных напитков, обогащенных пребиотиками и пробиотиками, на здоровье ребенка раннего возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):253–261. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-253-261.

## Fermented milk-based baby drinks fortified by prebiotics and probiotics: impact on the health of infants and young children

I.N. Zakharova<sup>1,2</sup>, I.V. Berezhnaya<sup>1,2</sup>, E.V. Skorobogatova<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Nowadays, rational, balanced nutrition and fortified foods are becoming increasingly popular among physicians of different specialties who have medical practice settings throughout the world. Even earlier, these food have been recommended for the prevention of multiple disorders, including such socially significant diseases as myocardial infarction, diabetes mellitus, obesity, cancer, and allergy. Trends of the past few decades have demonstrated that functional nutrition will provide most benefits if it is started from early childhood. As elsewhere in the world, novel probiotics are regularly developed in Russia as targeted therapies. The use of fermented milk-based products fortified by probiotics like *S. Thermophilus FD DVS nutrish*® La-5® (*Lactobacillus acidophilus*), *Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12* in baby formulae helps to achieve a balanced diet, develop positive nutritional behavior and to reduce the rate and severity of infectious and allergic diseases in children. The National program for optimizing nutrition of children in the Russian Federation serves as guide for doctors and parents allowing them to select the best products available on the market of commercially produced foods for infants and children. The article provides a definition of functional nutrition and characteristics of fermented foods in children's diet. It also describes effects of various probiotic strains in the line of functional baby food.

**KEYWORDS:** probiotics, *S. Thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, functional baby food, fermented milk products for complementary feeding, biolact.

**FOR CITATION:** Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Skorobogatova E.V. Fermented milk-based baby drinks fortified by prebiotics and probiotics: impact on the health of infants and young children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):253–261 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-253-261.

## ВВЕДЕНИЕ

Действия диетических средств — продолжительны, а действия лекарств — скоропреходящи.

*Гиппократ*

Сколько существует человечество, столько же существует и пища. Тысячелетиями люди использовали в пищу самые разные вещества, от корней и трав до мяса и молока животных. Сегодня известны тысячи рецептов приготовления блюд, которые пришли к нам из древности или изобретены недавно. Великий древнегреческий врач Гиппократ (460–370 до н. э.) считал, что многие болезни человека идут от заболевания кишечника: «Если организм не очищен, то любое питание приносит ему вред» [1]. Древние врачи использовали изменение питания в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, почек, кожи. Однако только в последние несколько сотен лет люди стали смотреть с научной точки зрения на полезные свойства пищи и возможность с ее помощью сохранить здоровье.

Огромный прорыв в понимании ценности и качества питания произошел после открытия витаминов, микроэлементов и функциональных пре- и пробиотиков. Сегодня, когда появились новые методы исследования микробиома человека, разрабатываются и новые пробиотики с таргетным действием на организм. Наиболее правильно использовать их вместе с продуктами питания в виде сапплементации, т. е. функционального питания.

Термин «функциональное питание» впервые появился в Японии в конце прошлого века. Министерство здравоохранения Японии определило, что функциональными считаются продукты, содержащие изолированные пищевые вещества, диетические добавки или генетически измененные вещества, несущие пользу для здоровья. Также в них могут входить балластные вещества, аминокислоты, пептиды, протеины, витамины, молочнокислые бактерии, жирные ненасыщенные кислоты, минералы, жизненно важные вещества, полученные из растений, и антиоксиданты [1, 2].

В Российской Федерации понятие «функциональный пищевой продукт» определено ГОСТом Р 52349–2005 [3] как специальный пищевой продукт, предназначенный для систематического употребления в составе пищевых рационов всеми возрастными группами здорового населения, обладающий научно обоснованными и подтвержденными свойствами, снижающий риск развития заболеваний, связанных с питанием, предотвращающий дефицит или восполняющий уже имеющийся в организме человека дефицит питательных веществ, сохраняющий и улучшающий здоровье за счет наличия в его составе функциональных пищевых ингредиентов.

Научные исследования последних десятилетий показывают, что многие социально значимые заболевания (инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет, метаболический синдром, рак, аллергия) могут быть предотвращены, если в процессе жизни человек соблюдает сбалансированную диету, обогащенную витаминами, микроэлементами, омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК ω-3), незаменимыми аминокислотами и пищевой клетчаткой. Во многих странах существует целый ряд функциональных продуктов, например: хлеб и мука, обогащенные железом, соль, обогащенная йодом, соки, обогащенные витаминами, и т. д. Самыми распространенными функциональными вариантами являются ферментированные продукты.

## ФЕРМЕНТИРОВАННЫЕ КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ

История появления ферментированных продуктов насчитывает тысячелетия. Еще задолго до открытия микроорганизмов и понимания их роли в здоровье человека ферментация использовалась для удлинения срока хранения продуктов. С момента появления микроскопа и всестороннего изучения микроорганизмов, участвующих в ферментации продуктов, прошел не один век. Разнообразие вариантов ферментированных продуктов питания зависит от географического положения и национальных традиций. Например, на Филиппинах используют ферментированную рыбу и морепродукты для приготовления специального соуса Багун, из соленых анчоусов изготавливают Багун маномун, а тертую незрелую забродившую папайю Атчара подают к рыбным блюдам. В Азии популярны соевые ферментированные продукты, например корейский соевый соус Ганджанг. В России очень популярны квашеная капуста, моченые яблоки, разные варианты кисломолочных продуктов.

Около 10 тыс. лет назад стало развиваться сельское хозяйство, человек одомашнил животных и начал выращивать заквасочные культуры. Кому принадлежит идея использовать молоко животных в пищу, неизвестно, однако этим открытием человечество пользуется до настоящего времени. Частота и объем использования молочных продуктов в питании отличаются в разных странах, но кисломолочные продукты существуют в различных вариантах во всех кухнях мира. Вкус и консистенция кисломолочных продуктов зависят от используемых бактерий (заквасок), вырабатывающих молочную кислоту.

Изготовление ферментированных кисломолочных продуктов невозможно без закваски. Термин «закваска» обозначает «специально отобранные непатогенные, нетоксигенные микроорганизмы и/или ассоциации микроорганизмов с преимущественным вариантом метаболизма лактозы с образованием молочной кислоты» [4, 5].

Первая классификация молочнокислых бактерий предложена J. Orla еще в 1919 г. и основывается на морфологических, метаболических и физиологических критериях. Заквасочные культуры делят на два подтипа: гомоферментирующие и гетероферментирующие. Первые производят бактериоцины и метаболиты, в том числе молочную кислоту, без образования спиртов. К этой группе относятся: род *Lactococcus*, род *Streptococcus*, большая часть видов рода *Lactobacillus*. Вторые при метаболизме наряду с молочной кислотой производят небольшое количество спирта, уксусной кислоты, углекислый газ. К ним относятся: род *Leuconostoc*, некоторые виды рода *Lactobacillus*, в том числе виды *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus brevis* [6].

Функционально пробиотики оказывают влияние на организм через продукцию бактериоцинов и метаболитов, регулируя иммунный ответ, ферментацию, двигательную активность кишечника, синтез витаминов и метаболизм микроэлементов.

Основные доказанные механизмы действия пробиотических бактерий:

1. Антимикробная активность: подавление адгезии патогенной флоры, повышение кислотности в просвете кишечника, продукция бактериоцинов и микроцинов, ингибирование бактериальной инвазии.

**Таблица 1.** Доказанные эффекты наиболее часто используемых пробиотиков в виде лекарственных средств, входящих в продукты функционального питания

**Table 1.** Proven effects of the most commonly used probiotics in the form of medications which are included in functional foods

Пробиотический штамм Probiotic strain	Эффект Effect	Ссылка Reference
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Лечение острой диареи (инфекционной и неинфекционной) Treatment of acute diarrhea (infectious and non-infectious)	[7]
	Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи у амбулаторных и госпитализированных пациентов Prevention of antibiotic-associated diarrhea among out- and inpatients	[8]
	Уменьшение побочных эффектов при эрадикационной терапии первой линии инфекции <i>H. pylori</i> Reduction of side effects from first-line eradication therapies for <i>H. pylori</i> infection	[9, 10]
<i>Saccharomyces boulardii CNCM I-745</i> , штамм (strain) <i>S. cerevisiae</i>	Лечение острой диареи (инфекционной и неинфекционной) Treatment of acute diarrhea (infectious and non-infectious)	[11, 12]
	Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи у амбулаторных и госпитализированных пациентов Prevention of antibiotic-associated diarrhea among out- and inpatients	[8]
	Профилактика <i>C. difficile</i> -ассоциированной болезни / Prevention of <i>C. difficile</i> -associated disease	[13]
	Уменьшение побочных эффектов при эрадикационной терапии первой линии инфекции <i>H. pylori</i> Reduction of side effects from first-line eradication therapies for <i>H. pylori</i> infection	[9]
	Улучшение качества жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника Improvement of the quality of life for patients with irritable bowel syndrome	[14]
<i>Lactobacillus reuteri DSM17938</i>	Профилактика антибиотик-ассоциированной диареи у амбулаторных и госпитализированных пациентов Prevention of antibiotic-associated diarrhea among out- and inpatients	[15]
	Уменьшение побочных эффектов при эрадикационной терапии второй линии инфекции <i>H. pylori</i> с применением левофлоксацина Reduction of side effects from second-line eradication therapies for <i>H. pylori</i> infection, using levofloxacin	[10]
<i>Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843)</i>	Уменьшение выраженности боли в животе при синдроме раздраженного кишечника Efficacy in irritable bowel syndrome: reduction in abdominal pain severity	[16, 17]
<i>Bifidobacterium longum (infantis) 36524</i>	Субъективное уменьшение общих симптомов синдрома раздраженного кишечника Subjective improvement of common symptoms in patients with irritable bowel syndrome	[18, 19]
<i>Bifidobacterium animalis lactis BB-12</i> , <i>Lactobacillus acidophilus LA-5</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> подвид <i>bulgaricus</i> LBY27, <i>Streptococcus thermophilus STY31</i>	Уменьшение выраженности абдоминальной боли и метеоризма Reduction in abdominal pain and meteorism severity	[20]
<i>Lactobacillus plantarum CECT7484</i> , <i>Lactobacillus plantarum CECT7485</i> , <i>Pediococcus acidilactici CECT7483</i>	Улучшение качества жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника (опросник IBS-QoL) Improvement of the quality of life for patients with irritable bowel syndrome (IBS-QoL questionnaire)	[21]

- Улучшение барьерной функции слизистой оболочки кишечника: увеличение продукции слизи и влияние на мукозальный иммунитет, поддержание целостности молекулярно-клеточного барьера.
- Иммуномодулирующая функция: влияние на эпителиальные и дендритные клетки, на моноциты/макрофаги, лимфоциты (Т-, В-лимфоциты, НК-клетки).

Изучение разных штаммов лактобацилл и бифидобактерий показало, что разные штаммы даже одного рода оказывают разные эффекты, взаимодействуя с макроорганизмом. Сегодня появляется ряд лекарственных препаратов на основе пробиотиков с таргетным действием и продуктов функционального питания для профилактики целого ряда заболеваний.

В таблице 1 представлены доказанные эффекты наиболее часто используемых пробиотиков в виде лекарственных средств и входящих в продукты функционального питания.

Лактобациллы входят в группу молочнокислых бактерий и включают представителей 11 родов: *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Camobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus*, *Oenococcus*, *Weissella* [22]. Из 56 видов рода *Lactobacillus* самыми важными являются 5, которые подразделяют на несколько подвидов [23]. Современные возможности исследования нуклеотидных последовательностей 16S-РНК позволили разделить представителей данного рода на 3 филогенетические группы: *Lactobacillus delbrueckii*, *L. casei*-*Pediococcus*, *Leuconostoc*.

В филогенетическую группу *L. delbrueckii* входит подвид *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, наиболее часто используемый в приготовлении йогуртов и детских кисломолочных продуктов. *L. delbrueckii* может существовать в двух равноценных вариантах: палочки *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* и кокки *Streptococcus thermophilus*. Эффекты их влияния на здоровье описаны еще русским ученым И.И. Мечниковым. На основе *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* был разработан продукт под названием «Мечниковская простокваша», который успешно использовался в качестве функционального питания и в лечении заболеваний. До настоящего времени сочетание двух бактерий используется в производстве йогуртов как для взрослого населения, так и для детского питания. Ферментированные молочные продукты используются в лечении и профилактике различных кишечных инфекций, включая сальмонеллез, шигеллез и антибиотик-ассоциированную диарею. Обсуждается роль ферментированных молочных продуктов в ингибировании роста опухолей и химически индуцированных опухолей у животных с изучением возможных защитных механизмов [24]. В одной из последних работ на животной модели [25] показана высокая иммунологическая активность *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* во влиянии на завершение фагоцитоза как в перитонеальных, так и в альвеолярных макрофагах.

Еще одним из наиболее часто используемых вариантов пробиотической культуры является *Lactobacillus acidophilus LA-5*<sup>®</sup>. *LA-5*<sup>®</sup> — это хорошо изученный пробиотик, происходящий из коллекции молочных культур *Chr. Hansen* и описанный более чем в 150 научных публикациях.

## Микроцины

Особый интерес ученых сегодня вызывает способность молочнокислых бактерий производить микроцины — антибиотикоподобные микробные пептиды и неорганические соединения, обладающие широким спектром антибиотикоподобных свойств (табл. 2).

Синтез бактериоцинов специфичен для каждого штамма и является наследственной особенностью микроорганизмов. Их синтезируют почти все известные бактерии, и по механизму антимикробного действия бактериоцины разделены на 3 категории:

1. Лантибиотики: небольшие пептиды (<5 кДа), в их составе присутствуют лантионин и β-метиллантионин, редкие серосодержащие аминокислоты, которые синтезируются на рибосомах и подвер-

гаются посттрансляционной модификации. К этой группе относятся низины, образуемые *Lactococcus (Streptococcus) lactis*, эпидермин, галлидермин, продуцентом которого является *S. gallinarum*, а также субтилины (*B. subtilis*).

2. Бактериоцины, не содержащие лантионин, или термостойчивые пептиды, которые синтезируются на рибосомах с дальнейшей посттрансляционной модификацией. В данной группе выделяют 3 подвида: одиночные пептиды, дипептидные бактериоцины, тиол-активированные пептиды. Бактериоцины II класса чаще всего синтезируются как препептиды с последующей активизацией. Гены, необходимые для продукции бактериоцинов II класса, располагаются в плазидах или в хромосоме.
3. Термочувствительные белки — бактериоцины с молекулярной массой >30 кДа, способные расщеплять муреин (в частности, наиболее изученный энтеролизин А) клеточной стенки патогена.

Также некоторые бактерии синтезируют бактериоцины с липидными и углеводными компонентами.

Классические и дермальные бактерии рода *Propionibacterium*, виды *P. thoenii*, *P. jensenii* и *P. freudenreichii*, способны синтезировать специфические бактериоцины — пропионицины. Важно отметить, что использование данной группы пропионицинов в функциональном питании позволяет сохранить все свойства традиционных пробиотических заквасок и удлинить сроки хранения за счет подавления избыточного роста конкурирующих бактерий [26].

## ФЕРМЕНТИРОВАННЫЕ КИСЛОМОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ В ПИТАНИИ ДЕТЕЙ

Учитывая все полезные свойства продуктов функционального питания, полученных на основе бактериальной ферментации, их можно использовать людям всех возрастных категорий. Однако для питания детей необходимы продукты с высоким индексом безопасности и доказанной пользы для здоровья растущего организма. Вопросы, какой продукт выбрать, в каком объеме его дать малышу и когда пора начинать вводить неадаптированный молочный продукт, всегда беспокоят родителей малыша. В Российской Федерации разработана Национальная программа вскармливания детей от 0 до 1 года и от 1 года до 3 лет, в которую вошли рекомендации по питанию здоровых детей и детей с различной патологией [27].

**Таблица 2.** Микроцины с антибиотикоподобными свойствами, синтезируемые лактобациллами

**Table 2.** Microcins with antimicrobial properties produced by lactic acid bacteria

Тип Type	Микроцин Microcin
Короткоцепочечные жирные кислоты / Short-chain fatty acids	Молочная кислота, битират, уксусная кислота, пропионовая кислота и др. Lactic acid, butyrate, acetic acid, propionic acid, etc
Неорганическое соединение / Inorganic compound	Перекись водорода / Hydrogen peroxide
Бактериоцины / Bacteriocins	Экзотоксины, специфические белки, синтезируемые некоторыми видами бактерий, которые токсичны для клеток других штаммов этого же или близких видов бактерий [11] Exotoxins, specific proteins produced by some bacterial species which are toxic for other strain cells of the same or related bacterial species [11]
Бактериоциноподобные вещества / Bacteriocin-like substances	

Правильный рацион формирует не только достаточный иммунный ответ во всех периодах развития ребенка, но и является профилактикой метаболических нарушений в отдаленной перспективе. Использование продуктов промышленного производства позволяет обеспечить наряду с безопасностью полное поступление в организм макро- и микроэлементов, функциональных компонентов (клетчатки, пре- и пробиотиков, витаминов, микроэлементов) и достаточную калорийность рациона, необходимую для роста и развития детского организма. Всю линейку детского питания от первого прикорма до специализированных детских продуктов можно считать функциональным питанием. В таблице 3 представлены рекомендации по введению прикорма согласно Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2020) [28].

Начиная с 4 мес. можно использовать в качестве первого прикорма каши или овощное пюре, фруктовое пюре целесообразно использовать в виде добавки к каше. Выбор всегда основан на нутритивном статусе ребенка, у детей с недостаточной прибавкой веса приоритет отдается крупяным прикормам ввиду их более высокой калорийности по сравнению с овощами. Новые продукты вводятся в виде монокомпонентных вариантов, овощных прикормов или безмолочных каш. Возможно разведение каш грудным молоком или смесью, которую ребенок получает как основное питание, с целью увеличения калорийности рациона.

Уже более 20 лет в России мы используем продукты компании АО «ПРОГРЕСС» в питании детей начиная с первого прикорма в 4–4,5 мес. до 3 лет. Продукция выпускается под торговой маркой «ФрутоНяня» и соответствует высочайшему уровню безопасности, самым строгим гигиеническим требованиям, предъявляемым к детскому питанию, и полной саплементации витаминами, микроэлементами и про- и пребиотиками. В серии продуктов «ФрутоНяня» каши представлены самыми разнообразными вариантами как с безмолочными, так и с молочными формулами, с до-

бавлением фруктов и про- и пребиотиков. Разнообразие выбора помогает формировать правильное пищевое поведение, расширяя вкусовой ряд [29].

В рекомендациях Национальной программы вскармливания детей [28] первое введение неадаптированных молочных продуктов рекомендовано с 8 мес., однако дозы очень ограничены. Например, творог вводится с 8 мес., и доза его в первые дни не превышает 10 г, далее к году объем увеличивают до 50 г/сут. В биотворожки «ФрутоНяня» (табл. 4) входит природный кальций 85 мг на 100 г продукта, витамин D<sub>3</sub> и пробиотик (*Bifidobacterium Bb-12*<sup>®</sup>) с доказанной эффективностью в профилактике инфекционных заболеваний [30]. Также коллекция биотворожков содержит варианты с добавлением натуральных фруктовых и ягодных пюре, которые обогащают рацион пищевыми волокнами, органическими кислотами, помогают знакомству с новыми вкусами и формированию правильных пищевых привычек. Творожки имеют пастообразную консистенцию за счет особенностей метода ультрафильтрации, который позволяет сохранить сывороточные белки с антиоксидантными свойствами. Антиоксидантная активность сывороточного белка обусловлена повышенной содержанием глутатионпероксидазы, хелатированием переходных металлов лактоферрином и связыванием свободных радикалов серосодержащими аминокислотами [31, 32].

Неадаптированные кисломолочные продукты йогурт и биолакт можно вводить в рацион ребенка также с 8 мес. в объеме, не превышающем 200 мл/сут. Линейка йогуртов (табл. 5) содержит пробиотик *Bifidobacterium Bb-12*<sup>®</sup> и различные вкусовые добавки натуральных ягодных и фруктовых пюре, что увеличивает содержание витамина С, обладающего антиоксидантной активностью [18]. Использование нескольких пробиотиков с инулином и цинком позволило создать новый продукт ImmunoBaby. В нем использовано сочетание пробиотиков *Streptococcus thermophilus*, *FDDVS nutrish*<sup>®</sup> *La-5*<sup>®</sup> (*Lactobacillus acidophilus*), *Bifidobacterium Bb12* с доказанным иммуномодулирующим действием.

**Таблица 3.** Рекомендации по введению прикорма  
**Table 3.** Recommendations of complementary feeding introduction

Наименование продуктов и блюдо Name of products and formulas	Возраст, мес. / Age in months				
	4-5	6	7	8	9-12
Овощное пюре, г / Vegetable puree, g	10-150	150	150	150	150
Каша, г / Kasha, g	10-150	150	150	180	200
Мясное пюре промышленного производства, г / Commercially produced meat puree, g	0	5-30	40-50	60-70	80-100
Отварное мясо, г / Boiled meat, g	0	3-15	20-30	30-50	40-50
Рыбное пюре, г / Fish puree, g	0	0	0	5-30	30-60
Фруктовое пюре, г / Fruit puree, g	5-50	60	70	80	90-100
Творог, г / Cottage cheese, g	0	0	0	10-40	50
Кефир и другие неадаптированные кисломолочные напитки, мл Kefir and other non-adapted fermented milk products, ml	0	0	0	200	200
Печенье детское, г / Kid's cookies, g	0	3-5	5	5	5
Фруктовый сок, мл / Fruit juice, ml	0	0	0	5-60	80-100

Таблица 4. Пищевая ценность биотворожков «ФрутоНяня»

Table 4. FrutoNyanya biocurd: nutrition facts

Показатель / Indicator	Содержание на 100 г / Content per 100 g
Белки, г / Protein, g	9,0
Жиры, г / Fat, g	5,0
Углеводы, г / Carbohydrate, g	3,5
Энергетическая ценность, ккал / Energy, kcal	93
Кальций, мг / Calcium, mg	Не менее 85 / No less than 85
Содержание молочнокислых микроорганизмов / Content of lactic acid bacteria	Не менее 10 <sup>7</sup> КОЕ / No less than 10 <sup>7</sup> CFU
Содержание бифидобактерий в продукте / Content of bifidobacteria	Не менее 10 <sup>6</sup> КОЕ / No less than 10 <sup>6</sup> CFU

Таблица 5. Пищевая ценность йогуртов «ФрутоНяня»

Table 5. FrutoNyanya yogurts: nutrition facts

Показатель / Indicator	Содержание на 100 г / Content per 100 g
Белки, г / Protein, g	2,9
Жиры, г / Fat, g	2,5
Углеводы, г / Carbohydrate, g в том числе добавленная сахароза, г Including added sucrose, g	10,7 5,5
Энергетическая ценность, ккал / Energy, kcal	80
Кальций, мг / Calcium, mg	Не менее 60 No less than 60
Инулин, г / Inulin, g	1,5
Содержание молочнокислых микроорганизмов / Content of lactic acid bacteria	Не менее 10 <sup>7</sup> КОЕ No less than 10 <sup>7</sup> CFU
Содержание бифидобактерий в продукте / Content of bifidobacteria	Не менее 10 <sup>6</sup> КОЕ No less than 10 <sup>6</sup> CFU

Таблица 6. Пищевая ценность биолакта «ФрутоНяня»

Table 6. FrutoNyanya biolact: nutrition facts

Показатель / Indicator	Содержание на 100 г / Content per 100 g
Белки, г / Protein, g	2,6
Жиры, г / Fat, g	2,9
Углеводы, г / Carbohydrate, g в том числе добавленная сахароза, г Including added sucrose, g	10,1 5,5
Энергетическая ценность, ккал / Energy, kcal	77,7
Кальций, мг / Calcium, mg	Не менее 70 No less than 70
Инулин, г / Inulin, g	0,4
Содержание молочнокислых микроорганизмов / Content of lactic acid bacteria	Не менее 10 <sup>7</sup> КОЕ No less than 10 <sup>7</sup> CFU
Содержание ацидофильных палочек в продукте / Content of acidophilous bacteria	Не менее 10 <sup>7</sup> КОЕ No less than 10 <sup>7</sup> CFU

Особое место в рационе малыша может занять биолакт — кисломолочный продукт, изготавливаемый по традиционному рецепту. Продукт известен более 100 лет, прекрасно зарекомендовал себя в питании детей благодаря особенному мягкому вкусу и высокой пищевой ценности (табл. 6). Данный вариант функционального продукта содержит пробиотик *Lactobacillus acidophilus LA-5*<sup>®</sup>. В процессе метаболизма LA-5 ферментирует лактозу и глюкозу с образованием молочной и уксусной кислот, перекиси водорода и бактериоцина CN5, что оказывает тормозящее действие на размножение условно-патогенных и патогенных микробов в просвете кишки [33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пробиотики в функциональной линейке питания для детей раннего возраста используются уже более 30 лет, с тех пор, когда первые штаммы *Bifidobacterium lactis BB-12* ввели в детские молочные формулы [34, 35]. Компания АО «ПРОГРЕСС» ввела в линейку детского функционального питания несколько штаммов про-

биотиков с высочайшим уровнем доказательности их функциональной ценности для детского организма, что позволяет разнообразить рацион малыша с формированием толерантности к инфекциям. Используемые штаммы пробиотических культур в линейке продукции компании АО «ПРОГРЕСС»: *Bifidobacterium lactis BB-12*, *S. thermophilus*, *FD DVS nutritish*<sup>®</sup> *La-5*<sup>®</sup> (*Lactobacillus acidophilus*) имеют высокий уровень безопасности и значительно улучшают вкус продуктов питания для детей, учитывая особенности их метаболизма. ▲

## Литература

1. CFOAN. Functional food. (Electronic resource.) URL: <http://www.cfoan.fda.gov/~dms/dietsupp.html> (access date: 10.06.2022).
2. Martirosyan D.M., Singharaj B. Health Claims and Functional Food: The Future of Functional Foods under FDA and EFSA Regulation. Functional Foods for Chronic Diseases 2016. (Electronic resource.) URL: <https://www.researchgate.net/publication/318102868> (access date: 10.06.2022).
3. ГОСТР 52349–2005 Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения (с изменением № 1) ГОСТР 52349–2005. (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200039951> (дата обращения: 10.06.2022).



4. Межгосударственный стандарт Закваски бактериальные для производства молочной продукции ГОСТ 34372–2017. Общие технические условия. Дата введения: 01.09.2018. (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200157895> (дата обращения: 10.06.2022).
5. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции» (принят решением Совета Евразийской экономической комиссии от 9 октября 2013 г. № 67). (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (дата обращения: 10.06.2022).
6. Wood B.J.B., Holzapfel W.H. The Genera of Lactic Acid Bacteria. London: Blackie Academic & Professional, 1995.
7. Grossi E., Buresta R., Abbiati R., Cerutti R. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):S35–S41. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e103f4.
8. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(18):1959–1969. DOI: 10.1001/jama.2012.3507.
9. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a metaanalysis. *PloS One.* 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030.
10. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E. et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;12:740381. DOI: 10.1155/2012/740381.
11. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1(11):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.
12. Höchter W., Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wochenschr.* 1990;(132):188–192.
13. Goldenberg J.Z., Ma S.S.Y., Saxton J.D. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
14. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled multicenter trial of *saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):679–683. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e.
15. Cimperman L., Bayless G., Best K. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(9):785–789. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182166a42.
16. Ducrotté P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(30):4012–4018. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.
17. Ford A.C., Quigley E.M.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547–1561. DOI: 10.1038/ajg.2014.202.
18. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581–1590. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x.
19. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59(3):325–332. DOI: 10.1136/gut.2008.167270.
20. Jafari E., Vahedi H., Merat S. et al. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014;17(7):466–470.
21. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C. et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8709–8716. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8709.
22. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Поспелова В.В. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии. М.: ГОУ ВУНМЦ Минздрава России, 2002.
23. Долмашкина А.С., Горельникова Е.А., Карпунина Л.В. Влияние лектина *L. Delbrueckii ssp. Vulgaricus* на активность процесса фагоцитоза. *Инфекция и иммунитет.* 2018;8(3):377–382. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-3-377-382.
24. De Vuyst L., Leroy F. Bacteriocins from Lactic Acid Bacteria: Production, Purification, and Food Applications. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2007;13:194–199. DOI: 10.1159/000104752.
25. Piwowarek K., Lipińska E., Hać-Szymańczuk E. et al. *Propionibacterium* spp.-source of propionic acid, vitamin B<sub>12</sub>, and other metabolites important for the industry. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(2):515–538. DOI: 10.1007/s00253-017-8616-7.
26. Боровик Т.Э., Скворцова В.А., Лукьянова О.Л. и др. Консенсус по вопросам вскармливания детей первого года жизни, вошедшим в обновленную редакцию «Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019). *Педиатрия.* 2019;98(1):210–216. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-210-216.
27. Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н., Сутян Н.Г., Бережная И.В. Современная практика введения продуктов прикорма: Кому? Когда? Сколько? *Медицинский совет.* 2017;19:44–50. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-44-50.
28. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М.; 2019.
29. Smith T.J., Rigassio-Radler D., Denmark R. et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG(R) and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12(R) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr.* 2012;4:1–9. DOI: 10.1017/S0007114512004138.
30. Carty T.L.M., Kerry J.P., Kerry J.F. et al. Evaluation of the antioxidant potential of natural food / plant extracts compared to synthetic antioxidants and vitamin E in raw and cooked pork cutlets. *Meat Sci.* 2015;1:45–52. DOI: 10.1016/s0309-1740(00)00129-7.
31. Chen J., Lindmark-Mansson H., Akesson B. Optimization of a coupled enzymatic assay for glutathione peroxidase activity in bovine milk and serum. *Int Dairy J.* 2000;1:347–351. DOI: 10.1016/S0958-6946(00)00057-1.
32. Matter A.A., Mahmoud E.A.M., Zidane N.S. Fruit flavored yoghurt: chemical, functional and rheological properties. *Inter J Environ Agric Res.* 2016;2:57–66.
33. Gorbach S.L. Lactic acid bacteria and human health. *Ann Med.* 1990;22:37–41. DOI: 10.3109/07853899009147239.
34. Acharya M.R., Shah R.K. Selection of human isolates of *Bifidobacteria* for their use as probiotics. *Appl Biochem Biotechnol.* 2002;102–103(1–6):81–98. DOI: 10.1385/abab:102-103:1-6:081.
35. Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. H<sup>+</sup>-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol.* 2004;93(1):109–113. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2003.10.009.

## References

1. CFOAN. Functional food. (Electronic resource.) URL: <http://www.cfoan.fda.gov/~dms/dietsupp.html> (access date: 10.06.2022).
2. Martirosyan D.M., Singharaj B. Health Claims and Functional Food: The Future of Functional Foods under FDA and EFSA Regulation. *Functional Foods for Chronic Diseases* 2016. (Electronic resource.) URL: <https://www.researchgate.net/publication/318102868> (access date: 10.06.2022).
3. GOST R 52349–2005 Food products. Functional food products. Terms and definitions (with Change No. 1) GOST R 52349–2005. (Electronic resource.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200039951> (access date: 10.06.2022) (in Russ.).
4. GOST 34372–2017 Interstate standard bacterial steader for dairy production. General specifications. Introduction date 2018–09–01.

(Electronic resource.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200157895> (access date: 10.06.2022) (in Russ.).

5. Technical regulation of the Customs Union TR TS 033/2013 "On the safety of milk and dairy products" (adopted by the decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of October 9, 2013 N 67). (Electronic resource.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (access date: 10.06.2022) (in Russ.).

6. Wood B.J.B., Holzappel W.H. The Genera of Lactic Acid Bacteria. London: Blackie Academic & Professional, 1995.

7. Grossi E., Buresta R., Abbiati R., Cerutti R. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(1):S35–S41. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181e103f4.

8. Hempel S., Newberry S.J., Maher A.R. et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(18):1959–1969. DOI: 10.1001/jama.2012.3507.

9. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a metaanalysis. *PloS One.* 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030.

10. Ojetti V., Bruno G., Ainora M.E. et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* Supplementation on Anti-*Helicobacter pylori* Levofloxacin-Based Second-Line Therapy. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;12:740381. DOI: 10.1155/2012/740381.

11. Allen S.J., Martinez E.G., Gregorio G.V., Dans L.F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1(11):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub3.

12. Höchter W., Hagenhoff G. *Saccharomyces boulardii* in acute adult diarrhea: efficacy and tolerability of treatment. *Munch Med Wochenschr.* 1990;(132):188–192.

13. Goldenberg J.Z., Ma S.S.Y., Saxton J.D. et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.

14. Choi C.H., Jo S.Y., Park H.J. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled multicenter trial of *saccharomyces boulardii* in irritable bowel syndrome: effect on quality of life. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(8):679–683. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318204593e.

15. Cimperman L., Bayless G., Best K. et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot study of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in hospitalized adults. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(9):785–789. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182166a42.

16. Ducrotté P., Sawant P., Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2012;18(30):4012–4018. DOI: 10.3748/wjg.v18.i30.4012.

17. Ford A.C., Quigley E.M.M., Lacy B.E. et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547–1561. DOI: 10.1038/ajg.2014.202.

18. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J. et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581–1590. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x.

19. Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut.* 2010;59(3):325–332. DOI: 10.1136/gut.2008.167270.

20. Jafari E., Vahedi H., Merat S. et al. Therapeutic effects, tolerability and safety of a multi-strain probiotic in Iranian adults with irritable bowel syndrome and bloating. *Arch Iran Med.* 2014;17(7):466–470.

21. Lorenzo-Zúñiga V., Llop E., Suárez C. et al. I.31, a new combination of probiotics, improves irritable bowel syndrome-related quality of life. *World J Gastroenterol.* 2014;20(26):8709–8716. DOI: 10.3748/wjg.v20.i26.8709.

22. Onishchenko G.G., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Pospelova V.V. Immunobiological preparations and prospects for their use in infectology. M.: GOU VUNMTs of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2002 (in Russ.).

23. Dolmashkina A.S., Gorelnikova E.A., Karpunina L.V. Influence of the lectin *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* on activity of the process of phagocytosis. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2018;8(3):377–382 (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-2018-3-377-382.

24. De Vuyst L., Leroy F. Bacteriocins from Lactic Acid Bacteria: Production, Purification, and Food Applications. *J Mol Microbiol Biotechnol.* 2007;13:194–199. DOI: 10.1159/000104752.

25. Piwowarek K., Lipińska E., Hać-Szymańczuk E. et al. Propionibacterium spp.-source of propionic acid, vitamin B<sub>12</sub>, and other metabolites important for the industry. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2018;102(2):515–538. DOI: 10.1007/s00253-017-8616-7.

26. Borovik T.E., Skvortsova V.A., Lukoyanova O.L. et al. The consensus on issues of feeding children in the first year of life, included in the updated version of the "National program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation" 2019. *Pediatrics.* 2019;98(1):210–216 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-210-216.

27. Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Current practice of introduction of complementary feeding products: To whom? When? How much? *Medical Council.* 2017;19:44–50 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-44-50.

28. The program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation: methodological recommendations. FSAU "NMIC of Children's Health" of the Ministry of Health of Russia. Moscow: B. I., 2019 (in Russ.).

29. Smith T.J., Rigassio-Radler D., Denmark R. et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* LGG(R) and *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12(R) on health-related quality of life in college students affected by upper respiratory infections. *Br J Nutr.* 2012;4:1–9. DOI: 10.1017/S0007114512004138.

30. Carty T.L.M., Kerry J.P., Kerry J.F. et al. Evaluation of the antioxidant potential of natural food / plant extracts compared to synthetic antioxidants and vitamin E in raw and cooked pork cutlets. *Meat Sci.* 2015;1:45–52. DOI: 10.1016/s0309-1740(00)00129-7.

31. Chen J., Lindmark-Mansson H., Akesson B. Optimization of a coupled enzymatic assay for glutathione peroxidase activity in bovine milk and serum. *Int Dairy J.* 2000;1:347–351. DOI: 10.1016/S0958-6946(00)00057-1.

32. Matter A.A., Mahmoud E.A.M., Zidane N.S. Fruit flavored yoghurt: chemical, functional and rheological properties. *Inter J Environ Agric Res.* 2016;2:57–66.

33. Gorbach S.L. Lactic acid bacteria and human health. *Ann Med.* 1990;22:37–41. DOI: 10.3109/07853899009147239.

34. Acharya M.R., Shah R.K. Selection of human isolates of *Bifidobacteria* for their use as probiotics. *Appl Biochem Biotechnol.* 2002;102–103(1–6):81–98. DOI: 10.1385/abab:102-103-1-6:081.

35. Matsumoto M., Ohishi H., Benno Y. H<sup>+</sup>-ATPase activity in *Bifidobacterium* with special reference to acid tolerance. *Int J Food Microbiol.* 2004;93(1):109–113. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2003.10.009.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Захарова Ирина Николаевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; педиатр ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID iD 0000-0003-4200-4598.

**Бережная Ирина Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва,

ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; педиатр ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID iD 0000-0002-2847-6268.

**Скоробогатова Екатерина Владимировна** — к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии ГБУЗ ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

**Контактная информация:** Захарова Ирина Николаевна, e-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 19.06.2022.

**Поступила после рецензирования** 12.07.2022.

**Принята в печать** 04.08.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Irina N. Zakharova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, build.1, Barrikadnaya str., Moscow, 123242, Russian Federation; pediatrician of the

Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4200-4598.

**Irina V. Berezhnaya** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2/1, build.1, Barrikadnaya str., Moscow, 123242, Russian Federation; pediatrician of the Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2847-6268.

**Ekaterina V. Skorobogatova** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Gastroenterology of the Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation.

**Contact information:** Irina N. Zakharova, e-mail: zakharova-rmapo@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** 19.06.2022.

**Revised** 12.07.2022.

**Accepted** 04.08.2022.



**Кисломолочные продукты «ФрутоНяня»**

- ✓ Содержат природный кальций и пробиотики<sup>1</sup>.
- ✓ В составе только натуральные ингредиенты. Без искусственных добавок.
- ✓ Однокомпонентные вкусы, без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами<sup>2</sup>.
- ✓ Фруктовые и ягодные вкусы будут способствовать расширению рациона.

<sup>1</sup> Вид пробиотической культуры зависит от вида кисломолочного продукта «ФрутоНяня».

<sup>2</sup> Биокефир «ФрутоНяня» без добавленного сахара, биолакт «ФрутоНяня» без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами «ФрутоНяня». Содержат природные сахара.

Исследование йогуртов «ФрутоНяня» проведено Обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов в 2018 г. При регулярном употреблении детьми старше 8 месяцев. Хранение кисломолочных продуктов требует соблюдения температурного режима и условий, указанных на индивидуальной упаковке продукта. Лучшим для младенца является грудное вскармливание. Необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» указаны на индивидуальной упаковке. BB-12™, CHR. HANSEN BB-12™ принадлежит Chr. Hansen (A/S). Информация для специалистов. Реклама.



АССОЦИАЦИЯ  
ПЕДИАТРОВ-  
ИНФЕКЦИОНИСТОВ

# XXI Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием

«Актуальные вопросы инфекционной патологии  
и вакцинопрофилактики»

**15–16 декабря 2022 года**

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, 2

## Уважаемые коллеги!

15–16 декабря 2022 года в гостинице «Рэдиссон Славянская» (Москва, Площадь Европы, 2) состоится XXI Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики»

### Соорганизаторы

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Департамент здравоохранения города Москвы
- НП «Национальная медицинская палата»
- ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург
- Российская медицинская академия постдипломного образования
- Первый московский медицинский университет им. И.М.Сеченова
- Институт иммунологии ФМБА России
- Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
- Научно-исследовательский институт гриппа
- Медицинский факультет Российского университета дружбы народов
- Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского Роспотребнадзора
- Институт медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И.Марциновского
- ФГБНУ ФНЦИРИП им. М.П.Чумакова РАН
- НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи
- ФГБУ «Национальный исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных болезней» МЗ РФ
- ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной»
- ГБУЗ «Центр медицинской профилактики» ДЗМ
- Союз педиатров России
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Федерация педиатров стран СНГ
- Обособленное структурное подразделение Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России
- ГБУЗ «Морозовская ДГКБ» ДЗМ
- ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ
- ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г.Н.Сперанского» ДЗМ
- ГБУЗ «ДГКБ им. З.А.Башляевой»

### Научная программа

- Острые кишечные инфекции у детей. Роль лечебного питания
  - Актуальные проблемы лечения острых респираторных инфекций у детей
  - Современные проблемы вакцинопрофилактики и пути расширения календаря профилактических прививок России
  - Туберкулез у детей и подростков
  - Нейроинфекции у детей как междисциплинарная проблема
  - ВИЧ-инфекция
  - Неотложные состояния при инфекционной патологии у детей
  - Инфекционная патология в практике участкового педиатра
  - Медицина путешествий
- Для участия в научной программе Конгресса необходимо до **1 ноября 2022 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

### Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru) (подробная информация о вариантах регистрации будет размещена на сайте). Предварительная регистрация участников через сайт будет открыта с **1 сентября 2022 года**.

Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очных образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

### Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей на расчетный счет ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство». Тезисы должны быть высланы через сайт [www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru) не позднее **1 ноября 2022 г.** (правила оформления тезисов будут размещены на сайте). Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются. Тезисы должны удовлетворять требованиям оригинальности и не допускать плагиата. Предоставленные тезисы не должны быть ранее опубликованы и не могут быть одновременно предоставлены для публикации в иные сборники. Проведение постерной сессии для авторов тезисов не предусмотрено, а направленные тезисы для публикации не являются заявкой на выступление с докладом.

### Конкурс молодых ученых «Детские инфекции»

В конкурсе могут принять участие аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет.

Для участия в конкурсе необходимо до **15 ноября 2022 г.** прислать по адресу: [ci-journal@mail.ru](mailto:ci-journal@mail.ru) конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы, тема письма: «Конкурс молодых ученых».

Научные работы представляются на конкурс одним автором и оформляются согласно требованиям к статьям журнала «Детские инфекции».

Рукописи диссертационных работ на конкурс не принимаются.

Работы, удостоенные ранее Государственных премий, премий Правительства РФ, а также премий и медалей РАН, на соискание премии для молодых ученых не принимаются.

Постерная сессия принятых работ пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» 15–16 декабря 2022 г. Постеры размером 120 см (горизонталь) x 80 см (вертикаль) должны быть размещены авторами на стендах 15 декабря с 10.00 до 13.00. Подведение итогов конкурса состоится на заключительном пленарном заседании Конгресса детских инфекционистов России 16 декабря 2022 года.

E-mail: [ci-journal@mail.ru](mailto:ci-journal@mail.ru)

### Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания не входит в регистрационный взнос.

[www.child.congress-infection.ru](http://www.child.congress-infection.ru)

### Дополнительная информация

#### Регистрация и подача тезисов

E-mail: [childinf@mm-agency.ru](mailto:childinf@mm-agency.ru); телефон: +7 (495) 139-80-70; моб. +7 (968) 916-95-37

#### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: [zsv@mm-agency.ru](mailto:zsv@mm-agency.ru); телефон: +7 (925) 839-63-97

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: [mtv@mm-agency.ru](mailto:mtv@mm-agency.ru); телефон: +7 (495) 517-70-55

#### Технический организатор

Медицинское маркетинговое агентство  
Medical Marketing Agency

#### Генеральный информационный спонсор

Династия  
www.phdynasty.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-262-269

# Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с герпетической инфекцией

Г.С. Карпович<sup>1,2</sup>, А.Е. Шестаков<sup>1</sup>, Е.И. Краснова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3», Новосибирск, Россия

## РЕЗЮМЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — заболевание, в основе которого лежит нарушение регуляции иммунного ответа вследствие мутаций в генах, контролирующих цитолитическую функцию, что приводит к аномальной активации цитотоксических Т-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов и развитию системного воспалительного ответа. ГЛГ является крайне тяжелой патологией, протекающей с поражением многих органов и систем. В ряде случаев пациентам с ГЛГ требуется неотложная помощь в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. В статье обсуждаются вопросы этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения ГЛГ. Выявлена связь вторичного ГЛГ с герпесвирусными инфекциями. ГЛГ характеризуется рядом неспецифических признаков, что осложняет диагностику данного состояния, особенно на ранних стадиях, приводя к неоднозначному прогнозу. Представлены собственные клинические наблюдения развития вторичного ГЛГ, индуцированного герпесвирусной микст-инфекцией у двух пациенток детского возраста. Приведенные клинические наблюдения характеризуются одновременно и как проявления острой инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр и цитомегаловирусом, и как симптомы ГЛГ, удовлетворяющие диагностическим критериям заболевания, представленным в статье. Для выбора адекватной терапии необходимо провести качественную комплексную диагностику с привлечением гематологов, ревматологов, онкологов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, инфекционные болезни, герпесвирус, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, гематология, микст-инфекция.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Карпович Г.С., Шестаков А.Е., Краснова Е.И. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ассоциированный с герпетической инфекцией. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):262–269. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-262-269.

## Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with herpes infection

G.S. Karpovich<sup>1,2</sup>, A.E. Shestakov<sup>1</sup>, E.I. Krasnova<sup>1</sup><sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation<sup>2</sup>Children's City Clinical Hospital No. 3, Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a potentially fatal disease affecting multiple organs and systems which is induced by the dysregulation of the immune response due to mutations in the genes controlling cytolytic function. This leads to the abnormal activation of cytotoxic T cells, monocytes/macrophages, and the development of a systemic inflammatory response. In some cases, patients with HLH require emergency therapy in intensive care or resuscitation units. The article highlights the issues of HLH etiopathogenesis, its clinical, diagnostic and treatment aspects. As association was found between secondary HLH and infections caused by the herpesvirus group. The diagnosis of this condition is challenging because of its nonspecific symptoms, especially in early stages of the disease, which leads to an uncertain prognosis. The authors present case reports of two pediatric patients with secondary HLH induced by herpesvirus mixed infection. The clinical cases were characterized by the manifestations of acute dual infection with Epstein-Barr virus and cytomegalovirus, and HLH symptoms that were consistent with the diagnostic criteria of the disease described in the article. For selecting an adequate therapy, it is necessary to conduct high-quality comprehensive diagnostic testing with the involvement of hematologists, rheumatologists, and oncologists.

**KEYWORDS:** hemophagocytic lymphohistiocytosis, infectious diseases, herpes virus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, hematology, mixed infection.

**FOR CITATION:** Karpovich G.S., Shestakov A.E., Krasnova E.I. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with herpes infection. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):262–269 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-262-269.

## ВВЕДЕНИЕ

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — это заболевание, обусловленное дисфункцией иммунной системы, сопровождающееся неконтролируемой активацией цитотоксических Т-лимфоцитов и макрофагов, аккумуляцией их в пораженных органах и развитием системного воспалительного ответа [1]. ГЛГ впервые был описан

в 1939 г. Scott и Robb-Smith [2]. На протяжении практически 80 лет данное заболевание считалось исключительно наследственным и характерным только для детей. На данный момент с уверенностью можно утверждать, что ГЛГ может развиваться в любом возрасте, а реализация процесса зависит как от наличия генетических аномалий, так и от триггерных факторов [3].

## ГЛГ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА

Распространенность ГЛГ широко варьирует в зависимости от географического региона. При этом, по данным литературы, в Техасе выявляется 1 случай на 100 000 детей до 18 лет, в Швеции — 1 случай на 50 000 новорожденных [4], в Японии — 3,42 на 1 000 000 [5]. В Турции встречаемость ГЛГ составляет 7,5 на 10 000 ввиду высокой вероятности близкородственных браков, что ведет к увеличению частоты генетических поломок, проявляющихся дефектом белка перфорина [6]. Данных о заболеваемости ГЛГ в России недостаточно [1].

Основной причиной ГЛГ является дефект адекватного контроля воспалительных сигналов, что ведет к неконтролируемой гиперцитокинемии, клинически манифестирующей развитием гепатита, коагулопатии, цитопении, поражением ЦНС, деструкцией костной ткани, лимфопролиферацией и другими проявлениями вплоть до развития синдрома полиорганной недостаточности. ГЛГ характеризуется высокой летальностью, которая в отсутствие своевременного лечения достигает 95% [7–8].

Традиционно принято выделять две основные формы ГЛГ: первичную, которая имеет место в результате документально установленного генетического дефекта цитотоксической функции Т-клеточного звена иммунитета; вторичную, характеризующуюся нарушением регуляции иммунного ответа вследствие приобретенных дефектов или на фоне инфекционного, аутоиммунного либо онкологического процесса без распознаваемой генетической аномалии [1, 7].

Непосредственно к первичной форме относятся: семейный ГЛГ; пигментные заболевания, связанные с ГЛГ; X-сцепленные лимфопролиферативные синдромы (1-го и 2-го типов), а также группа первичных иммунодефицитов с наличием высокой восприимчивости к тяжелому течению инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ). В таблице 1 приведены основные гены, дефект которых обуславливает появление той или иной формы ГЛГ [8].

В свою очередь, к причинам вторичной формы относятся: инфекционные агенты, в частности: ДНК-вирусы (ВЭБ, цитомегаловирус (ЦМВ), аденовирус); внутриклеточные патогены (лейшманиоз, клещевые инфекции); сезонные инфекции (грипп) и социально значимые заболевания (туберкулез); онкологические заболевания, среди которых наибольшее значение имеют гемобластозы; аутоиммунные патологии, например ювенильный ревматоидный артрит. Однако среди перечисленных триггеров ГЛГ одним из ключевых является группа герпетических инфекций [1–8].

Герпетические инфекции относятся к самым распространенным вирусным заболеваниям. Так, по данным ВОЗ, ВЭБ инфицировано примерно 55–60% детей раннего возраста. К периоду совершеннолетия данный показатель до-

стигает 80–90% [9]. Если говорить о ЦМВ-инфекции, то показатели серопозитивности населения составляют от 20% до 95% в разных странах мира. При этом внутриутробное инфицирование плода у женщин с первичной ЦМВ-инфекцией во время беременности достигает 30–50%, но только у 5–18% инфицированных детей отмечается манифестная врожденная ЦМВ-инфекция. Серологические маркеры ЦМВ, перенесенной внутриутробно или постнатально, выявляются у 40–60% детей в первые 5 лет жизни [10].

Наличие ВЭБ- и ЦМВ-инфекции, а также их сочетанное течение могут приводить к сложным иммунологическим взаимодействиям, в результате которых возможны формирование как селективного иммунодефицита, так и гиперергической иммунной реакции. ВЭБ-инфекция выступает одним из основных этиологических факторов развития вторичного ГЛГ. По данным E. Ishii et al. [11], 40% всех вторичных ГЛГ относятся к ВЭБ-индуцированным. В основе ГЛГ лежит специфическое связывание ВЭБ с CD21-рецептором на поверхности CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, НК-клеток, в результате чего возможен неконтролируемый выброс цитокинов и, как следствие, развитие феномена «цитокинового шторма» [12]. Еще один механизм развития вторичного ГЛГ связан с дефектом цитотоксической активности Т-лимфоцитов и НК-клеток, участвующих в негативной регуляции иммунного ответа посредством экзоцитоза специфических гранул, осуществляющих индукцию апоптоза [13]. Указанные механизмы ведут к генерализованной активации иммунокомпетентных клеток, в частности к активации системы мононуклеаров, что впоследствии приводит к их диссеминированному неконтролируемому распространению и аккумуляции в органах и тканях с дальнейшим развитием органной дисфункции.

На фоне вышеперечисленных изменений развивается гемофагоцитарный синдром, характеризующийся наличием лихорадки, рефрактерной к НПВП и антибактериальной терапии (АБТ), лимфопролиферативного синдрома, угнетения как минимум двух ростков кроветворения с возможным развитием геморрагического синдрома (нарушение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза), а также метаболических нарушений [14, 15]. При этом по данным биопсии костного мозга и/или лимфатических узлов выявляется главный патоморфологический признак заболевания — гемофагоцитоз зрелых клеточных элементов.

Заболевание ГЛГ встречается довольно редко, отличается выраженной тяжестью и высоким уровнем летальности. Развитие подобного состояния зачастую требует серьезного диагностического поиска, с применением широкого спектра лабораторно-инструментальных методов обследования, а также междисциплинарного подхода, с привлечением специалистов в области гематологии, онкологии, ревматологии. Кроме того, до настоящего времени насто-

**Таблица 1.** Основные гены, дефект которых обуславливает появление различных форм ГЛГ

**Table 1.** Abnormal variants in the genes identified as main causes of different HLH forms

Форма ГЛГ / HLH form	Гены / Genes
Семейный ГЛГ / Familial HLH	<i>PRF1, UNC13D, STX11, STXBP2</i>
Пигментные заболевания, связанные с ГЛГ / Pigmentary disorders associated with HLH	<i>RAB27A, LYST, AP3B1</i>
X-сцепленные лимфопролиферативные синдромы (1-го и 2-го типов) / X-linked lymphoproliferative diseases (XLP-1 and XLP-2)	<i>SH2D1A, XIAP, NLRG4, CDC42</i>
Первичный иммунодефицит с наличием высокой восприимчивости к тяжелому течению ВЭБ-инфекции Primary immunodeficiency with severe EBV susceptibility disorders	<i>MAGT1, ITK, CD27, CD70, CTPS1, RASGRP1</i>

рожденность врачей практического здравоохранения относительно возможности развития инфекционно обусловленного ГЛГ остается недостаточной, что часто приводит к поздней диагностике и несвоевременному назначению адекватной терапии. В связи с этим мы приводим описание двух клинических случаев развития ГЛГ, ассоциированного с герпетической инфекцией, у детей.

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка К., 1 год. *Эпидемиологический анамнез* не отягощен.

*Анамнез заболевания.* Заболела остро 02.10.2019, когда впервые поднялась температура до 38,1 °С, появился сухой кашель. Осмотрена участковым педиатром, назначена бронхолитическая терапия. Хронология наблюдения: 07.10.2019 отмечается появление отделяемого из наружного слухового прохода, лихорадка сохраняется; 08.10.2019 осмотрена оториноларингологом, назначена АБТ — амоксициллин, а местно в наружный слуховой проход — ципрофлоксацин; 10.10.2019 появился жидкий стул до 15 раз, температура тела до 39 °С; 13.10.2019 в связи с некупируемой длительной лихорадкой, а также отсутствием положительной динамики на фоне АБТ бригадой скорой медицинской помощи ребенок был госпитализиро-

ван в ГБУЗ НСО «ГДКБСМП». В условиях стационара было проведено клиничко-лабораторное исследование, по результатам которого выявлены лимфопролиферативный синдром, повышенный уровень трансаминаз, выраженная гуморальная активность. Отмечалось повышение температуры тела до 39,6 °С. Была исключена острая хирургическая патология. Для дальнейшей диагностики и лечения 17.10.2019 пациентка переведена в ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3».

*Объективно при поступлении.* ЧДД 28 в минуту; ЧСС 128 в минуту; температура 37,4 °С. Состояние тяжелое. Кожный покров бледного цвета. В зеве — умеренная гиперемия, гипертрофия небных миндалин 2-й степени, гнойные налеты с двух сторон, снимаются легко. Лимфатические узлы: увеличение подчелюстных, передних шейных до 1,0 см, тугоэластической консистенции, подвижность сохранена. Аускультативно в легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца тоны звучные, ритм правильный, шумы не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, правильной формы. Печень увеличена + 4 см из-под края реберной дуги, селезенка увеличена + 4 см из-под края реберной дуги. Дизурических явлений не отмечается, диурез адекватен. Неврологический статус без особенностей.

Динамика лабораторных показателей пациентки К. представлена в таблице 2. С учетом данных анамнеза, объективного осмотра, лабораторных исследований был

**Таблица 2.** Лабораторные показатели пациентки К., 1 год

**Table 2.** Laboratory test results of patient K., 1 year old

Исследование / Test	Дата / Date												
	17.10	22.10	28.10	01.11	11.11	21.11	29.11	02.12	06.12	12.12	17.12	18.12	
<b>Клинический анализ крови</b> Complete blood count													
<b>Эритроциты, 10<sup>12</sup>/л / Erythrocytes, 10<sup>12</sup>/l</b>	3,9	4,1	4,1	4,2	4,7	4,8	3,6	3,8	3,7	3,3	2,7	4,3	
<b>Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l</b>	96	96	98	101	110	109	<b>87 гипохромия / hypochromia</b>	95	89	78	62	104	
<b>Гематокрит, % / Hematocrit, %</b>	27	28	28	30	35	34	25	27	25	21	18	29	
<b>Лейкоциты, 10<sup>9</sup>/л / Leucocytes, 10<sup>9</sup>/l</b>	16,4	10,1	7,3	6,5	11,6	19,6	5,5	5,5	7,6	14,2	15,5	25	
<b>Нейтрофилы, % / Neutrophils, %</b>	34	27	13	37	61	65	67	<b>71 ТЗН+ TGN+</b>	<b>62 ТЗН+ TGN++</b>	<b>69 ТЗН+ TGN+</b>	<b>72 ТЗН+ TGN+</b>	<b>86 ТЗН+ TGN+</b>	
<b>Лимфоциты, % / Lymphocytes, %</b>	43	54	71	50	35	22	14	27	32	27	11	6	
<b>Тромбоциты, 10<sup>9</sup>/л / Thrombocytes, 10<sup>9</sup>/l</b>	197	205	287	302	523	181	283	370	360	527	349	201	
<b>СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h</b>	15	14	14	12	12	15	23	20	18	24	27	27	
<b>Атипичные мононуклеары</b> Atypical mononuclear cells	16	10	8	5	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Биохимия крови / Blood biochemistry</b>	Дата / Date												
	18.10	23.10	05.11	11.11	18.11	26.11	02.12	10.12	12.12			17.12	
<b>АЛТ, Ед/л / ALT, U/l</b>	178	109	22	22	12	-	6	6	-	-	4		
<b>АСТ, Ед/л / AST, U/l</b>	188	174	30	16	10	-	18	22	-	-	12		
<b>СРБ, мг/л / CRP, mg/l</b>	12,7	2	12,2	2	-	64,4	17	60	79	-	125		
<b>ГГТП, Ед/л / GGTP, U/l</b>	216	-	-	95	62	-	47	-	-	-	-		
<b>Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l</b>	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-		

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ТЗН — токсическая зернистость нейтрофилов.

**Note.** Here and in table 2: BSR, blood sedimentation rate, ALT, alanine aminotransferase, AST, aspartate aminotransferase, CRP, C-reactive protein, GGTP, gamma glutamyl transpeptidase; TGN, toxic granulated neutrophils.

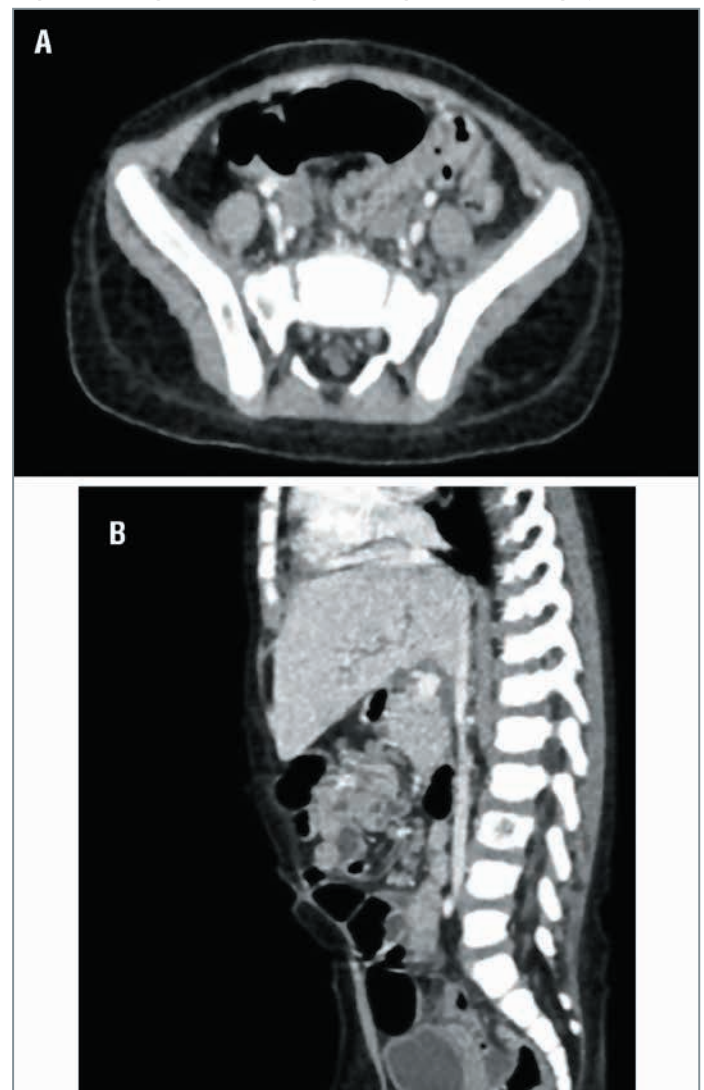
сформулирован предварительный диагноз: «Инфекционный мононуклеоз неуточненный типичный тяжелой степени тяжести. Двусторонний гнойный отит». В связи с наличием характерных клинических проявлений заболевания ребенок был обследован на наличие ВЭБ- и ЦМВ-инфекции с помощью серологических и молекулярно-генетических методов. Были обнаружены ВЭБ VCA IgM, IgG, EA IgG, ЦМВ IgM, IgG, ПЦР крови, мочи на ДНК ЦМВ (+). Указанные показатели ранней ассоциации ВЭБ- и ЦМВ-инфекции продолжали регистрироваться вплоть до 26.11.2019.

С учетом выраженного интоксикационного синдрома с резистентной к НПВП лихорадкой, лимфопролиферативного синдрома, признаков гуморальной активности по данным лабораторных методов обследования была назначена АБТ препаратом широкого спектра (цефепим), а 18.10.2019, 21–22.10.2019 — терапия глюкокортикоидами (ГКС) в дозировке 2 мг/кг по преднизолону. 25.10.2019 на фоне терапии отмечено снижение интенсивности клинических проявлений интоксикации, лимфопролиферативный синдром без динамики, в связи с чем была отменена АБТ. В качестве профилактики возникновения вторичной грибковой инфекции назначен флуконазол в возрастной дозировке. 04.11.2019 в связи с наличием сочетанной ВЭБ- и ЦМВ-инфекции принято решение о назначении специфической противовирусной (ацикловир) и иммунозаместительной (иммуноглобулин антицитомегаловирусный) терапии. 05.11.2019 в связи с нарастанием интоксикационного синдрома и уровня острофазовых белков сыворотки крови вновь назначена терапия ГКС. К 18.11.2019 на фоне проводимой терапии отмечена отрицательная динамика, характеризующаяся прогрессированием лимфопролиферативного синдрома с диффузными изменениями печени и селезенки по данным УЗИ; по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), органов брюшной полости (ОБП) выявлен полисерозит. Терапия продолжена без изменений. В связи с длительной ГКС-терапией было принято решение о назначении антибактериальных препаратов широкого спектра действия в целях профилактики вторичного инфицирования. 25.11.2019 ввиду отсутствия эффекта от терапии противовирусный препарат заменен на ганцикловир, отменена терапия ГКС.

По результатам инструментальных методов исследований выявили следующие изменения. УЗИ ОБП от 13.10.2019: признаки гепатоспленомегалии, деформации желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной железы и селезенки, реактивная гиперплазия портальных лимфоузлов, указанные изменения сохранялись без существенной динамики вплоть до 16.12.2019. МСКТ ОБП от 18.11.2019: КТ-признаки умеренной спленомегалии, умеренного расширения толстой кишки, долихосигмы, незначительного количества выпота в полости перикарда и плевральных полостях, небольшой пупочной грыжи. МСКТ ОБП от 08.12.2019: КТ-признаки остеолитической деструкции тел позвонков, крестца, подвздошной кости, перипортальной инфильтрации, гепатоспленомегалии, умеренное расширение толстой кишки, долихосигмы. МСКТ головного мозга: без патологии. МСКТ ОГК: диффузное снижение пневматизации задних отделов и верхушек легких, единичные небольшие участки уплотнения легочной ткани в заднебазальных отделах правого легкого. МСКТ ОГК от 18.12.2019: диффузное снижение пневматизации задних отделов и верхушек легких, единичные небольшие участки уплотнения легочной ткани в заднебазальных от-

делах правого легкого. Незначительное количество выпота в полости перикарда и плевральных полостях. Лимфаденопатия надключичных, яремных, околоушных лимфоузлов с двух сторон, увеличение размеров тимуса, разрежение костной ткани грудных позвонков. МСКТ ОБП: гепатоспленомегалия, добавочная доля селезенки, перегиб желчного пузыря, лимфаденопатия паракавадных, аортокавадных и парааортальных лимфоузлов, очаги остеолитической деструкции в телах поясничных позвонков L1–L5, крестца, подвздошной кости, отмечается отрицательная динамика (см. рисунок).

Поскольку данные изменения можно рассматривать в качестве септического процесса, был назначен антибактериальный препарат меропенем. 10.12.2019 проведена пункция костного мозга. Тяжесть клинической картины и явные признаки гуморальной активности потребовали назначения комбинированной антибактериальной (цефтаролина фосамил), противогрибковой (флуконазол)



**Рисунок.** Данные МСКТ органов грудной клетки и брюшной полости пациентки К., 1 год.

A — признаки остеолитической деструкции крестца и подвздошных костей; B — признаки остеолитической деструкции тел поясничных позвонков

**Fig.** Images of multi-spiral CT of the chest and abdominal organs of patient K., 1 year old.

A, signs of osteolytic destruction of the sacrum and ilium; B, signs of osteolytic destruction of the lumbar vertebral bodies



и иммунозаместительной (иммуноглобулин человека нормальный [IgG + IgM + IgA]) терапии. 17.12.2019 выраженное ухудшение состояния: анемия тяжелой степени. Было принято решение о госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), проводилась трансфузия эритроцитарной массы, повторная инфузия иммуноглобулина человека нормального [IgG + IgM + IgA]. На фоне терапии положительная динамика не отмечалась. Результаты пункции костного мозга от 10.12.2019: наличие гемофагоцитирующих макрофагов, гипертрофия эритрона и гранулоцитарного ростка, токсическая зернистость нейтрофилов ++. Сформулирован окончательный диагноз: «Инфекционный мононуклеоз типичный ВЭБ и ЦМВ-этиологии (ИФА на ВЭБ: обнаружены ВЭБ VCA IgM+, ВЭБ VCA IgG+; ИФА на ЦМВ: обнаружены IgM+, в крови — ДНК ЦМВ) тяжелой степени тяжести, период реконвалесценции. Осложненный: вторичный гемофагоцитарный лимфоцитоз. Остеолитическая деструкция тел Th7, L1, L3, L5, боковой массы S1 крестца справа, а также сонаправленного отдела правой подвздошной кости. Полисерозит. Пупочная грыжа. Долихосигма».

Ребенок для дальнейшего лечения переведен в гематологический стационар, начата полихимиотерапия по протоколам лечения ГЛЛ. Индукция ремиссии достигнута. Проводится динамическое наблюдение с целью определения необходимости проведения трансплантации костного мозга.

## Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 2 года. *Эпидемиологический анамнез.* У отца ребенка левосторонняя пневмония, не исключена COVID-19 этиология.

*Анамнез настоящего заболевания.* Заболела остро 22.06.2020, отмечалось повышение температуры до 38 °С. Лечение симптоматическое — без эффекта. 25.06.2019 осмотрена участковым педиатром. Назначен клинический анализ крови, по данным которого обнаружен нейтро-

фильный лейкоцитоз, гемоглобин 80 г/л (анемия средней степени тяжести). Назначен умифеновир, амоксициллин. С 26.06.2019 по 29.06.2019 отмечались нарастание лихорадки до 39,5 °С, слабость, сонливость, недомогание. 29.06.2019 на приеме у педиатра был произведен повторный ОАК — результаты без динамики, в связи с чем 30.06.2019 ребенок госпитализирован в ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3».

*Объективно при поступлении.* ЧДД 29 в минуту; ЧСС 130 в минуту. Температура 38,0 °С. Состояние средней степени тяжести. Кожный покров бледного цвета, на коже спины определяется гемангиома (на учете у онколога с 2019 г.). В зеве умеренная гиперемия, гипертрофия небных миндалин 1-й степени, налетов нет. При пальпации лимфоузлов обнаруживается увеличение подчелюстных, передних шейных до 1,0 см, тугоэластической консистенции, подвижность сохранена. Аускультативно в легких: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При аускультации сердца отмечаются приглушение I тона, систолический шум на верхушке. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень увеличена + 2 см из-под края реберной дуги, селезенка увеличена + 4 см из-под края реберной дуги. Дизурических явлений не отмечается, диурез адекватен. Неврологический статус без особенностей. Учитывая данные эпидемиологического анамнеза, клинических и лабораторных исследований, сформулирован предварительный диагноз: «Острая инфекция верхних дыхательных путей, фарингит средней степени тяжести. Анемия средней степени тяжести. Инфекционный мононуклеоз? Контакт по COVID-19?». Учитывая эпидемиологическую обстановку на момент поступления, принято решение о госпитализации пациентки в отделение COVID-19 с последующим проведением специфического обследования.

Данные лабораторных методов исследования пациентки Б. при поступлении, а также их последующая динамика представлены в таблице 3. С учетом клинических проявлений заболевания ребенок был обследован

**Таблица 3.** Лабораторные показатели пациентки Б., 2 года  
**Table 3.** Laboratory test results of patient B., 2 years old

Показатель / Parameter	Дата / Date				
	01.07.2020	06.07.2020	11.07.2020	14.07.2020	16.07.2020
Клинический анализ крови / Complete blood count					
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л / Erythrocytes, 10 <sup>12</sup> /l	3,5	3,0	3,9	3,5	3,2
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	78	69	90	81	76
Гематокрит, % / Hematocrit, %	23	22	27	24	22
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Leucocytes, 10 <sup>9</sup> /l	15	23	19	19,4	25
Нейтрофилы, % / Neutrophiles, %	81	<b>82 ТЗН ++ / TGN+</b>	80	85	<b>76 ТЗН + / TGN+</b>
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	17	7	10	9	20
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л / Thrombocytes, 10 <sup>9</sup> /l	310	211	206	284	300
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	55	45	39	25	33
Биохимия крови / Blood biochemistry	Дата / Date				
	02.07.2020	06.07.2020	08.07.2020	11.07.2020	15.07.2020
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	16	15	8	-	60
АСТ, Ед/л / AST, U/l	21	25	22	-	42
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	125	206	203	125	61
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	-	-	-	1,76	-
Прокальцитониновый тест, нг/мл / Procalcitonin test, ng/ml	-	-	-	0,53	-

на наличие ВЭБ- и ЦМВ-инфекции при помощи выявления серологических маркеров, а также геномов возбудителей в крови методом ПЦР. По результатам серологических методов в сыворотке обнаружены специфические антитела (IgM VCA, IgG VEA) к ВЭБ и ЦМВ, а также ДНК ВЭБ и ЦМВ в крови методом ПЦР, что позволило верифицировать микст-герпесвирусную этиологию заболевания. Впоследствии трехкратно получена отрицательная ПЦР мазков из носо-/ротоглотки на РНК SARS-CoV-2, что позволило исключить COVID-19.

Ввиду интоксикационного синдрома, признаков гуморальной активности по данным биохимического анализа крови начата АБТ препаратом широкого спектра действия (цефотаксим). К 06.07.2020 в динамике отмечено нарастание анемического синдрома с прогрессированием вплоть до тяжелой степени тяжести, что потребовало коррекции трансфузией отмытой эритроцитной массы. Также по результатам лабораторных исследований сохраняется гуморальная активность, отмечается нарастание концентрации белков острой фазы в сыворотке крови, в клиническом анализе крови — нарастание лейкоцитоза, нейтрофилии. Помимо этого, клинически отмечается нарастание интоксикационного синдрома: температура тела до 39,5 °С, к НПВП рефрактерна. Ввиду вышеперечисленных изменений было принято решение о смене АБТ и переходе на резервную группу антибактериальных препаратов, 07.07.2020 назначен меропенем.

Учитывая выраженность лимфопролиферативного синдрома, проведено *инструментальное обследование*: УЗИ ОБП, МСКТ ОГК и ОБП. По данным УЗИ регистрировались эхопризнаки гепатоспленомегалии, реактивных изменений структуры печени, почек, лимфаденопатии, добавочной дольки селезенки, умеренного двустороннего гидрокаликоза. МСКТ ОГК: отсутствие очаговых и инфильтративных изменений легких и увеличения внутригрудных лимфатических узлов. МСКТ ОБП: выраженная спленомегалия, умеренное увеличение высоты правой доли печени, дополнительных образований в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено, лимфаденопатия парааортальных и аортокавадных лимфатических узлов.

С учетом ВЭБ- и ЦМВ-этиологии заболевания с 07.07.2020 была назначена этиотропная терапия валганцикловиром. На 11.07.2020 состояние без динамики на фоне проводимой терапии. Ввиду выраженного лимфопролиферативного синдрома, а также сохраняющегося интоксикационного синдрома 11.07.2020 принято решение о назначении системных ГКС в дозировке 2 мг/кг по преднизолону. На фоне ГКС-терапии отмечалась краткосрочная положительная динамика в виде снижения воспалительной активности и интоксикационного синдрома. Несмотря на положительную динамику, к 14.07.2020 наблюдалось повторное появление лихорадочной реакции, нарастание гуморальной активности, сохранение лимфопролиферативного синдрома без существенной динамики, а также серологических маркеров ранней фазы течения ВЭБ-инфекции.

Учитывая отсутствие положительной динамики на фоне проводимой комплексной терапии, 16.07.2020 проведена пункция периферического лимфатического узла с последующим гистологическим и иммунохимическим исследованием — обнаружено замещение ткани лимфоузлов макрофагальными клетками с наличием гемофагоцитов. С учетом

данных биопсии сформулирован окончательный клинический диагноз: «Инфекционный мононуклеоз типичный (ВЭБ- и ЦМВ-этиологии) (ИФА на ВЭБ: обнаружены ВЭБ VCA IgM+, в крови — ДНК ВЭБ и ЦМВ) тяжелой степени, период реконвалесценции. Осложненный: вторичный ГЛГ».

Для дальнейшего лечения ребенок был переведен в гематологический стационар для проведения полихимиотерапии по протоколам лечения ГЛГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные выше клинические наблюдения демонстрируют высокую сложность диагностики, а также крайне обширный спектр нозологий, с которыми приходится дифференцировать данную патологию. Ввиду относительно невысокой распространенности [5–7], а также отсутствия эпидемиологических данных о ГЛГ в России это заболевание редко выявляется своевременно, особенно если речь идет о постинфекционном варианте течения. В приведенных клинических наблюдениях рассматриваются варианты ГЛГ, индуцированные герпесвирусами, характеризующиеся одновременно как явления острой ВЭБ и ЦМВ-инфекции и как симптомы ГЛГ. Удовлетворяют диагностическим критериям ГЛГ следующие симптомы [16]:

- ♦ лихорадка 38,5 °С >7 дней;
- ♦ спленомегалия (печень выступает более чем на 3 см из-под края реберной дуги);
- ♦ цитопения в двух и более клеточных линиях периферической крови (гемоглобин <90 г/л, тромбоциты <100×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилы <1×10<sup>9</sup>/л);
- ♦ гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия: триглицериды >2,0 ммоль/л или >3SD, фибриноген <1,5 г/л;
- ♦ ферритин >500 мкг/л;
- ♦ сывороточное содержание CD25-молекул >2500 Ед/л;
- ♦ снижение активности НК-клеток крови;
- ♦ гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе.

Для установления диагноза ГЛГ необходимо наличие как минимум четырех критериев из перечисленных.

В продемонстрированных клинических наблюдениях в условиях приемного отделения инфекционного стационара у пациенток отмечались явные признаки ВЭБ-инфекции в виде интоксикационного, лимфопролиферативного синдромов, а также различные варианты гематологических сдвигов по данным ОАК, непосредственно анемический синдром, а также лимфопения (клиническое наблюдение 2), что дает основание врачу установить диагноз ВЭБ-инфекции без расширения диагностического поиска.

При госпитализации, ввиду наличия признаков бактериальной инфекции по данным ОАК в первом случае и явных клинических критериев инфекционного мононуклеоза с наличием атипичных мононуклеаров во втором случае, было принято решение о назначении АБТ, на фоне которой не отмечалось положительной динамики, нарастала гуморальная активность (по данным лабораторных методов обследования), а также активность интоксикационного и лихорадочного синдромов. В связи с подозрением на генерализованный воспалительный процесс и отсутствием эффекта от АБТ было решено на-

значить терапию системными ГКС в виде дексаметазона в иммуносупрессивной дозе. На фоне терапии отмечалось снижение маркеров гуморальной активности, положительная динамика по интоксикационному синдрому, а также замедление прогрессирования анемического синдрома. В обоих случаях по данным серологических и молекулярно-генетических методов исследования была верифицирована микст-инфекция (ВЭБ и ЦМВ).

Из-за особенностей патогенеза ВЭБ является одним из основных триггеров развития вторичного ГЛГ, при инфицировании осуществляющим специфическое связывание с CD21-рецепторами NK-, T-, B-клеток, что ведет к гиперактивации иммунокомпетентных клеток с развитием феномена «цитокинового шторма». Гиперцитокинемия обуславливает неконтролируемую пролиферацию и избыточную функциональную активность клеток моноцитарно-макрофагального звена с развитием гемофагоцитарного синдрома и признаков органной дисфункции. Стоит отметить, что реализация данных нарушений возможна, вероятно, у генетически предрасположенных лиц, имеющих наследственный дефект цитотоксических гранул, отвечающих за негативную иммунную регуляцию.

Вышеперечисленные особенности объясняют адекватность применения ГКС, а также снижение активности воспалительного процесса как клинически, так и по данным лабораторных методов обследования на фоне терапии препаратами данного ряда. Этот факт можно объяснить непосредственно супрессивным действием ГКС на иммунокомпетентные клетки с подавлением их цитокинпродуцирующей функции. То есть при использовании ГКС в качестве патогенетической терапии происходит выключение одного из важнейших патогенетических механизмов ГЛГ — «цитокинового шторма».

Сложным вопросом дифференциального диагноза у первой пациентки являлось наличие признаков остеолитической деструкции в виде нескольких очагов, в частности тел Th7, L1, L3, L5, боковой массы S1 крестца справа, а также сонаправленного отдела правой подвздошной кости, что было расценено как очаги септического процесса, в связи с чем принято решение о назначении комбинированной АБТ препаратами из группы резерва (цефтаролина фосамил, меропенем) в возрастной дозировке. При этом на фоне проводимой терапии значимого положительного эффекта обнаружено не было. Также фактором, ставящим под сомнение течение септического процесса, является наличие уровня прокальцитонина 0,5 нг/мл.

Учитывая перечисленные особенности течения заболевания, консилиум врачей принял решение о проведении пункционной биопсии костного мозга и лимфоузлов с последующим гистологическим исследованием мазка в обоих случаях. Данное обследование стало ключевым моментом дифференциальной диагностики. В результате было обнаружено наличие феномена гемофагоцитоза, инфильтрация макрофагами с вытеснением других ростков кроветворения.

Пациентка К. в связи с ухудшением состояния, развитием анемии тяжелой степени и признаками гипоксии была переведена в ОРИТ для проведения интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии. После установления окончательного диагноза и стабилизации состояния пациентки было принято решение о переводе ее в гематологическое отделение для дальнейшей терапии. В результате лечения по протоколу HLH-2004 достигнута ремиссия.

Пациентка Б. после проведения пункционной биопсии и установления окончательного диагноза была госпитализирована в гематологическое отделение для начала полихимиотерапии по протоколам ГЛГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные клинические случаи демонстрируют пример того, что постинфекционный ГЛГ — это крайне тяжелая патология, ведущая к поражению многих органов и систем, в некоторых случаях требующая неотложной терапии в условиях ОРИТ. Сложность диагностики, обусловленная наличием первичного патологического процесса, представленного в первую очередь ВЭБ- и ЦМВ-инфекцией, является серьезной проблемой, требующей обсуждения и разработки рациональных стандартизированных подходов к диагностике данного состояния с целью своевременного выявления и начала соответствующей терапии. Еще один важный вопрос, который необходимо рассмотреть, — это возможность применения ГКС в терапии герпесвирусных инфекций, в частности ВЭБ- и ЦМВ-инфекции. Учитывая особенности патогенеза герпетических инфекций, их выраженную иммунотропность, важно использовать ГКС в иммуносупрессивной дозе при тяжелых и/или осложненных вариантах течения ВЭБ- и ЦМВ-инфекции как элемент патогенетической терапии. Данный фактор может осложнить диагностику ГЛГ, так как на фоне терапии ГКС при данном состоянии будет получен положительный ответ. При этом ГЛГ необходимо подозревать, когда имеются явные признаки ВЭБ-, ЦМВ- или микст-инфекции с тяжелым течением. Также важно с практической точки зрения критически относиться к нерациональному назначению АБТ, так как это может вести к неблагоприятным последствиям. Таким образом, для выбора адекватной терапии необходимо провести качественную комплексную диагностику с привлечением специалистов в области гематологии, ревматологии, онкологии.

## Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Масчан М.А., Новичкова Г.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза у детей. М.; 2015.
2. Hardmeier T., Hedinger C., Thalmann H. Zur sogenannten histiozytären medullären Retikulose von Scott und Robb-Smith [On so-called Scott-Robb Smith histiocytic medullary reticulosis]. Schweiz Med Wochenschr. 1969;99(22):806–812 (in German.).
3. Al-Samkari H., Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. Annu Rev Pathol. 2018;13:27–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
4. Henter J.I., Elinder G., Söder O., Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Acta Paediatr Scand. 1991;80(4):428–435. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x.
5. Ishii E., Ohga S., Tanimura M. et al. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. Japan LCH Study Group. Med Pediatr Oncol. 1998;30(5):276–283. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199805)30:5<276::aid-mpo3>3.0.co;2-c.
6. Gürgey A., Göğüş S., Ozyürek E. et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. Pediatr Hematol Oncol. 2003;20(5):367–371. PMID: 12775534.
7. Rosado F.G., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. Am J Clin Pathol. 2013;139(6):713–727. DOI: 10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT.
8. Canna S.W., Marsh R.A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood. 2020;135(16):1332–1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.

9. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Карцева Т.В. и др. Эпштейна — Барр вирусная инфекция у детей: клиническая характеристика, современные аспекты диагностики, дифференцированный подход к лечению. *Лечащий врач*. 2019;11:24–28.
10. Язык Г.В., Одинаева Н.Д., Беляева И.А. ГУ Научный центр здоровья детей РАМН. Цитомегаловирусная инфекция. *Практика педиатра*. 2009;10:5–12.
11. Ishii E., Ohga S., Imashuku S. et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007;86(1):58–65. DOI: 10.1532/IJH97.07012.
12. Kasahara Y., Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):283–294. DOI: 10.1016/s1040-8428(02)00119-1.
13. Li Z., Liu J., Man Y. et al. Analysis of cytokine risk factors in the early death of patients with secondary phagocytic lymphocytic histiocytosis. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2388–2398. PMID: 34017397.
14. Ramachandran S., Zaidi F., Aggarwal A., Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;64:53–57. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
15. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2016;4:47. DOI: 10.3389/fped.2016.00047.

## References

1. Remyantsev A.G., Maschan A.A., Maschan M.A., Novichkova G.A. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. M.; 2015 (in Russ.).
2. Hardmeier T., Hedinger C., Thalmann H. Zur sogenannten histiozytären medullären Retikulose von Scott und Robb-Smith [On so-called Scott-Robb Smith histiocytic medullary reticulosis]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1969;99(22):806–812 (in German.).
3. Al-Samkari H., Berliner N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:27–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043625.
4. Henter J.I., Elinder G., Söder O., Ost A. Incidence in Sweden and clinical features of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Paediatr Scand*. 1991;80(4):428–435. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11878.x.
5. Ishii E., Ohga S., Tanimura M. et al. Clinical and epidemiologic studies of familial hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Japan LCH Study Group. Med Pediatr Oncol*. 1998;30(5):276–283. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199805)30:5<276::aid-mpo3>3.0.co;2-c.
6. Gürgey A., Göğüş S., Ozyürek E. et al. Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20(5):367–371. PMID: 12775534.
7. Rosado F.G., Kim A.S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(6):713–727. DOI: 10.1309/AJCP4ZDKJ4ICOUAT.
8. Canna S.W., Marsh R.A. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020;135(16):1332–1343. DOI: 10.1182/blood.2019000936.
9. Panasenko L.M., Krasnova E.I., Kartseva T.V. et al. Epstein — Barr viral infection in children: clinical characteristic, modern aspects of diagnostics, differentiated approach to treatment. *Lechashchiy vrach*. 2019;11:24–28 (in Russ.).
10. Yatsyk G.V., Odinaeva N.D., Belyayeva I.A. GU Nauchnyy tsentr zdorov'ya detey RAMN. Cytomegalovirus infection. *Paediatrician practice*. 2009;10:5–12 (in Russ.).
11. Ishii E., Ohga S., Imashuku S. et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Int J Hematol*. 2007;86(1):58–65. DOI: 10.1532/IJH97.07012.
12. Kasahara Y., Yachie A. Cell type specific infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and chronic active EBV infection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):283–294. DOI: 10.1016/s1040-8428(02)00119-1.
13. Li Z., Liu J., Man Y. et al. Analysis of cytokine risk factors in the early death of patients with secondary phagocytic lymphocytic histiocytosis. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2388–2398. PMID: 34017397.

14. Ramachandran S., Zaidi F., Aggarwal A., Gera R. Recent advances in diagnostic and therapeutic guidelines for primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Cells Mol Dis*. 2017;64:53–57. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.10.023.
15. Ishii E. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Children: Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2016;4:47. DOI: 10.3389/fped.2016.00047.
16. Henter J.I., Horne A., Aricó M. et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(2):124–31. DOI: 10.1002/pbc.21039.

## 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 ГБУЗ НСО «ДГКБ № 3»; 630040, Россия, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81; ORCID iD 0000-0003-0982-6952.

**Шестаков Александр Евгеньевич** — ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0001-6402-6611.

**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.

**Контактная информация:** Карпович Глеб Сергеевич, e-mail: karpovich.gleb@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 14.07.2022.**

**Поступила после рецензирования 08.08.2022.**

**Принята в печать 31.08.2022.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Gleb S. Karpovich** — assistant of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; infectious disease physician of Children's City Clinical Hospital No. 3; 81, Okhotskaya str., Novosibirsk, 630040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0982-6952.

**Aleksandr E. Shestakov** — resident of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasnyi prospect, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6402-6611.

**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.

**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 14.07.2022.**

**Revised 08.08.2022.**

**Accepted 31.08.2022.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-270-276

## Дефицит лизосомной кислой липазы: анализ применения ферментной заместительной терапии

Н.А. Полянская<sup>1</sup>, А.А. Горбунова<sup>2</sup>, Е.Б. Павлинова<sup>1</sup>, О.А. Савченко<sup>1</sup>, И.А. Киршина<sup>1</sup>,  
М.Э. Багаева<sup>3,4</sup>, Т.В. Строчкова<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

<sup>2</sup>БУЗОО «ОДКБ», Омск, Россия

<sup>3</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

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

### РЕЗЮМЕ

Цель настоящей публикации: представить опыт лечения и динамику клинико-биохимических показателей у двух пациентов с дефицитом лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) на фоне применения ферментной заместительной терапии (ФЗТ). Поводом к углубленному обследованию пациентов послужили периорбитальные «тени интоксикации», увеличение размеров печени и селезенки, выявленные при диспансеризации, длительно сохраняющийся субфебрилитет. Неспецифические клинические проявления заболевания потребовали расширенного диагностического поиска. Диагноз ДЛКЛ, подтвержденный результатами молекулярно-генетического исследования, был поставлен в возрасте 7 и 12 лет. В обоих клинических наблюдениях назначение патогенетически обоснованной терапии обеспечило положительную динамику в виде улучшения показателей физического развития, сокращения размеров печени и селезенки, стойкого купирования синдрома цитолиза. Рассмотрены сложности, с которыми может столкнуться практикующий врач при мониторинге пациентов с ДЛКЛ, получающих патогенетическую терапию. Отдельное внимание уделено возможным причинам недостаточно эффективного снижения уровня холестерина на фоне ФЗТ. Отмечена важность своевременной диагностики ДЛКЛ, характеризующегося непрерывным патологическим накоплением эфиров холестерина в лизосомах, которое ассоциировано с риском возникновения необратимых поражений органов и тканей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь накопления эфиров холестерина, дислипидемия, цитолиз, себелипаза альфа, ферментная заместительная терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Полянская Н.А., Горбунова А.А., Павлинова Е.Б. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы: анализ применения ферментной заместительной терапии. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(3):270–276. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-270-276.

## Lysosomal acid lipase deficiency: analysis of enzyme replacement therapy

N.A. Polyanskaya<sup>1</sup>, A.A. Gorbunova<sup>2</sup>, E.B. Pavlinova<sup>1</sup>, O.A. Savchenko<sup>1</sup>, I.A. Kirshina<sup>1</sup>,  
M.E. Bagaeva<sup>3,4</sup>, T.V. Stroikova<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Omsk, Russian Federation

<sup>3</sup>Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

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

### ABSTRACT

**Aim:** to present the treatment results and the trend of clinical and biochemical parameters in two patients with lysosomal acid lipase deficiency (LALD) during enzyme replacement therapy (ERT). The reasons for the in-depth study of patients were the periorbital "shadows of intoxication" (hyperpigmentation), an increase in the liver and spleen sizes, revealed during medical examination, as well as the long-term subfebrility. Nonspecific clinical disease manifestations required an extended diagnostic search. LALD diagnosis, confirmed by the molecular genetic study results, was made at the age of 7 and 12 years. In both clinical cases, the prescription of pathogenetically based therapy provided positive trend in the form of improvement in physical development, reduction in the liver and spleen sizes, and persistent relief of hepatic cytolysis. The article considers the difficulties that a medical practitioner may face when monitoring patients with LALD receiving pathogenetic therapy. Special attention is paid to the possible causes of insufficiently effective reduction of cholesterol levels during ERT. The article also notes the importance of timely diagnosis of LALD, characterized by continuous pathological storage of cholesteryl esters in lysosomes, which is associated with the risk of irreversible lesions of organs and tissues.

**KEYWORDS:** children, Lysosomal acid lipase deficiency, cholesteryl ester storage disease, dyslipidemia, cytolysis, sebelipase alfa, enzyme replacement therapy.

**FOR CITATION:** Polyanskaya N.A., Gorbunova A.A., Pavlinova E.B. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: analysis of enzyme replacement therapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(3):270–276 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-270-276.

### ВВЕДЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ) — редкое прогрессирующее аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *LIPA*, кодирующем фермент

лизосомальная кислая липаза (ЛКЛ). Недостаток или отсутствие активности ЛКЛ приводит к нарушению внутрилизосомного гидролиза сложных эфиров холестерина и триглицеридов и их накоплению в органах-мишенях [1, 2].

Заболевание представлено двумя основными фенотипами: тяжелой быстро прогрессирующей формой с ранним началом — инфантильной формой ДЛКЛ, исторически называемой болезнью Вольмана, и формой ДЛКЛ у детей и взрослых, ранее известной как болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ).

Инфантильная форма ДЛКЛ (болезнь Вольмана) проявляется в раннем младенчестве задержкой роста и тяжелым поражением печени, о чем свидетельствуют быстро прогрессирующее увеличение печени, повышение уровня трансаминаз, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия и коагулопатия, а также синдром активации макрофагов, которые являются ключевыми факторами неблагоприятных исходов. Важными патогномичными признаками заболевания являются мальабсорбция, кальцификация надпочечников (у 50% больных), которые выявляются визуализирующими методами исследования (УЗИ органов брюшной полости, рентгенография, компьютерная томография (КТ)). До появления ферментной заместительной терапии (ФЗТ) болезнь Вольмана приводила к летальному исходу в течение первых 6 мес. жизни [3–5].

Форма ДЛКЛ у детей и взрослых, или БНЭХ, — это вторая форма ДЛКЛ. Накопление липидов в лизосомах приводит к поражению печени и селезенки (гепатоспленомегалия с развитием фиброза и/или цирроза печени, повышение активности трансаминаз в сыворотке крови), дислипидемии (повышение уровня холестерина за счет ЛПНП и снижение уровня холестерина ЛПВП, также может наблюдаться повышение уровня триглицеридов), приводящее к раннему атеросклерозу. Вторичные осложнения разнообразны и могут включать портальную гипертензию, асцит, кахексию, варикозное расширение вен пищевода, желудочно-кишечное кровотечение, ИБС, аневризму, инсульт, анемию и тромбоцитопению. Примерно у трети детей наблюдаются тяжелые желудочно-кишечные симптомы, включая частую диарею, рвоту, боли в животе, мальабсорбцию и стеаторею [6].

Для постановки диагноза используют анализ активности фермента ЛКЛ в сухих каплях крови и молекулярно-генетическое исследование.

До появления ФЗТ рекомбинантным человеческим ферментом себелипаза альфа в августе 2015 г. не существовало безопасной и эффективной терапии ДЛКЛ. Себелипаза альфа представляет собой рекомбинантную ЛКЛ, которая вводится путем внутривенной инфузии 1 раз в неделю пациентам с инфантильной формой заболевания или 1 раз в 2 нед. при БНЭХ, уменьшает накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, тем самым снижая выраженность клинических проявлений заболевания [7–10].

По данным литературы, применение в течение 1 года себелипазы альфа у взрослых пациентов приводит к уменьшению размеров печени и селезенки, значительному улучшению клинико-лабораторных показателей (снижение уровня трансаминаз, холестерина). У младенцев с ДЛКЛ лечение себелипазой альфа привело к значительному увеличению выживаемости, прибавке в весе, уменьшению желудочно-кишечных симптомов, улучшению биохимических показателей и уменьшению гепатоспленомегалии [1, 11–13].

В настоящей статье представлены клинические наблюдения двух пациентов с подтвержденным в возрасте 7 и 12 лет диагнозом БНЭХ с целью продемонстрировать высокую эффективность патогенетической терапии ДЛКЛ, которая проявляется, главным образом, регрессом фиброза (от F3

до F0), значимым снижением уровней трансаминаз, общего холестерина и фракций, а также уменьшением выраженности органомегалии. Наряду с этим отмечены некоторые сложности, с которыми может столкнуться практикующий врач при мониторинге пациентов с ДЛКЛ на патогенетической терапии.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Мальчик, 2011 г. р., рос и развивался соответственно возрасту. Наследственность отягощена по материнской линии (язвенная болезнь желудка у бабушки и сахарный диабет 2 типа у дедушки) и по отцовской линии (ИБС у дедушки). Впервые в возрасте 6 лет во время диспансерного осмотра при оформлении в школу обратили внимание на периорбитальные «тени интоксикации», увеличение размеров печени до +2,5–3 см и селезенки до +1–1,5 см.

При обследовании в биохимическом анализе крови выявлены синдром цитолиза (АЛТ 106 Ед/л, АСТ 51 Ед/л), повышение уровня холестерина до 6 ммоль/л (при норме 3,2–5,2 ммоль/л), дислипидемия: ЛПВП 0,65 ммоль/л (норма 0,9–2,1 ммоль/л), ЛПНП 4,35 ммоль/л (норма 1,55–3,8 ммоль/л); маркеры вирусных гепатитов А, В и С отрицательные. УЗ-признаки гепатомегалии (вертикальный размер правой доли (ПД) 99 мм, левой доли (ЛД) 34 мм), спленомегалии (99×34 мм), застойных явлений в желчном пузыре. На основании результатов проведенного обследования установлен диагноз: «Дисфункция сфинктера Одди по билиарному типу, дисфункция желчного пузыря по гипомоторному типу. Анемия легкой степени тяжести». Получал урсодезоксихолиевую кислоту (УДХК) без существенной динамики.

В 7 лет (03.2018) с жалобами на повышенную утомляемость, слабость, периодические головные боли, с сохраняющимся синдромом цитолиза был госпитализирован в стационар по месту жительства. В динамике отмечалось нарастание размеров печени: выступала на 5 см из-под реберной дуги по правой среднеключичной линии (размеры печени по Курлову: 12,5×8×6,5 см). Селезенка пальпировалась по краю левой реберной дуги. Выявлены анемия легкой степени (Hb 107 г/л), повышение содержания трансаминаз до 3 норм; сохранялась гиперхолестеринемия (6,7 ммоль/л) за счет ЛПНП (5,48 ммоль/л). При УЗИ брюшной полости определялись гепатоспленомегалия, уплотнение перипортальных трактов, деформация желчного пузыря. При фиброэластографии: стадия фиброза F1–F2 (по Metavir). Проведена пункционная биопсия печени. Результаты морфологического исследования: представлены фрагменты 7–8 портальных трактов. Все портальные тракты имеют рассеянную лимфогистиоцитарную инфильтрацию. В дольках балочное строение часто утрачено, формируются псевдорозетки, встречаются двухъядерные гепатоциты. Повсеместно внутридольковые воспалительные инфильтраты из купферовских клеток и лимфоцитов. Диффузная белковая дистрофия гепатоцитов и очаги крупнокапельного стеатоза. Встречаются дольки с перисинусоидальным, перичеллюлярным и периваскулярным фиброзом. Во всех дольках многочисленные фиброзные септы слепо оканчиваются в паренхиме или достигают центральной вены. Фиброзные септы инфильтрированы лимфоцитами. Заключение: морфологические признаки соответствуют хроническому гепатиту, активность умеренная, стадия фиброза по шкале Metavir F2–F3.

Дифференциальная диагностика проводилась между заболеваниями печени невирусной этиологии. Были исключены аутоиммунный гепатит, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, болезнь Вильсона — Коновалова. Исследование активности ЛКЛ в сухом пятне выявило резкое ее снижение — 0,01 нМ/ч/пятно (норма 0,16–1,8 нМ/ч/пятно). Методом прямого автоматического секвенирования проведен анализ гена *LIPA*. В экзоне 7 обнаружена однонуклеотидная замена с.796G>T (p.Gly266Term) в гетерозиготном состоянии. В экзоне 8 обнаружена однонуклеотидная замена с.894G>A в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагноз «Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина» был подтвержден молекулярно-генетическим методом. Обследованы родители и два старших брата пациента, уровень ЛКЛ у всех был в норме.

В июне 2018 г. мальчик впервые был обследован в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» с установленным диагнозом «Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина». Жалобы при поступлении на утомляемость, слабость, периодические головные боли. При осмотре: масса тела 27 кг, рост 120 см, индекс массы тела (ИМТ) 18,8 кг/м<sup>2</sup>; Z-score ИМТ +1,6. Живот симметричный, доступен глубокой пальпации во всех отделах, мягкий, безболезненный. Печень выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 4 см, по срединной линии на 7 см, мягко-эластической консистенции, край закруглен, безболезненный. Селезенка увеличена: выступала на 1,5 см из-под края левой реберной дуги. В биохимическом анализе крови сохранялся цитолиз минимальной степени активности (АЛТ/АСТ 102/89,3 Ед/л), холестерин общий 5,21 ммоль/л, ЛПВП 0,7 ммоль/л, ЛПНП 4,27 ммоль/л. Ультразвуковые признаки гепатомегалии (ПД 121 мм, ЛД 92 мм) с выраженными признаками стеатоза (диффузная неоднородность паренхимы, ослабление УЗ-сигнала на ¼), спленомегалии (107×48 мм), деформации и увеличения размеров желчного пузыря (78×18 мм). По результатам эластографии печени: медиана измерений эластичности печени составила 8,3 кПа, IQR 1,3 кПа, что соответствует гистологической стадии фиброза ~F3 (по Metavir).

Принимая во внимание прогрессирующий характер течения заболевания, консилиум врачей ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» принял решение назначить пациенту по жизненным показаниям ФЗТ себелипазой альфа (Sebelipasa alfa) по месту жительства в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. пожизненно.

Терапия себелипазой альфа была начата в июне 2019 г. (с 8 лет). Мальчик получал ФЗТ нерегулярно, с перерывами до 2 мес. ввиду проблем с финансовым обеспечением. На фоне проводимой патогенетической терапии отмечается положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, уменьшения печени и селезенки до размеров, соответствующих возрастной норме, что подтверждено данными УЗИ. Однако сохраняются признаки стеатоза печени: мелкоочаговая диффузная неоднородность, ослабление УЗ-сигнала на ½. По результатам эластографии печени также отмечается положительная динамика: плотность печени не изменена: медиана эластичности составила 4,8 кПа, IQR 0,8 кПа, что соответствует гистологической стадии фиброза ~F0 (по Metavir).

В биохимическом анализе крови уже через 3–6 мес. наблюдалась нормализация активности трансаминаз

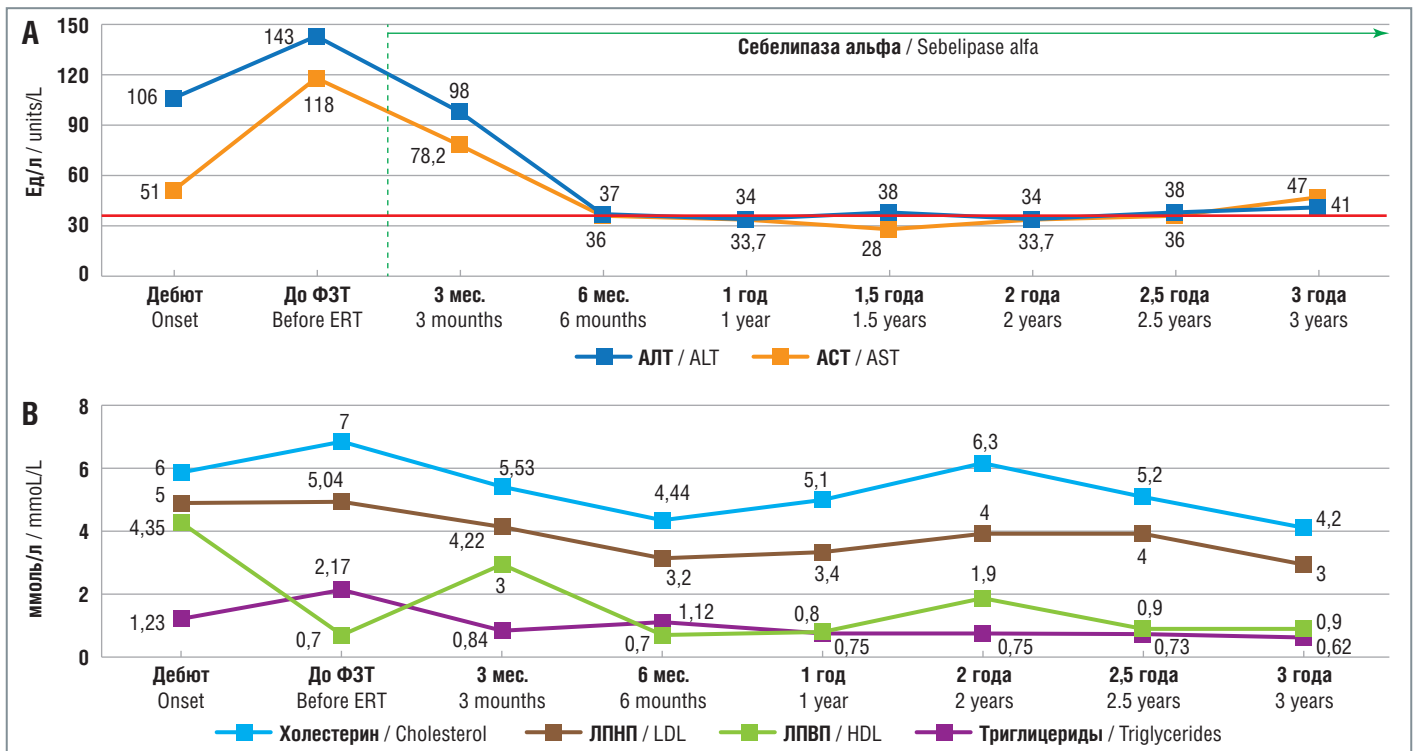
(АЛТ/АСТ 34/33,7 Ед/л) и холестерина, однако отмечаются эпизоды повышения уровня холестерина. Максимальные цифры были зафиксированы через 2 года от начала ФЗТ (холестерин 6,37 ммоль/л, ЛПНП 5,04 ммоль/л, ЛПВП 1,04 ммоль/л). В настоящее время у ребенка признаки цитолиза не определяются, показатели липидного обмена в пределах нормы (АЛТ 41 Ед/л, АСТ 47 Ед/л, холестерин общий 4,2 ммоль/л, ЛПНП 3,0 ммоль/л, ЛПВП 0,9 ммоль/л, триглицериды 0,62 ммоль/л) (рис. 1).

Таким образом, на фоне проводимой патогенетической терапии у ребенка с ДЛКЛ наблюдалась положительная динамика в виде улучшения соматического статуса, уменьшения размеров печени и селезенки, купирования синдрома цитолиза, снижения уровня холестерина, нивелирование признаков фиброза по данным эластографии печени. Однако в связи с прерывистым курсом лечения сохраняются эпизоды гиперхолестеринемии и дислипидемии, признаки стеатоза печени.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Девочка, 2003 г. р. Из анамнеза известно, что с 5 лет (2008 г.) наблюдалась по месту жительства в связи с периодическими болями в животе. В возрасте 8 лет в связи с длительно сохраняющимся субфебрилитетом впервые проведен биохимический анализ крови и выявлено повышение уровня трансаминаз (АЛТ 82 Ед/л, АСТ 61 Ед/л) и билирубина до 31,8 мкмоль/л. При УЗИ брюшной полости была установлена гепатоспленомегалия, деформация желчного пузыря. В январе 2012 г. была госпитализирована в стационар по месту жительства; при обследовании: сохранялся синдром цитолиза (АЛТ 95,5 Ед/л, АСТ 73,7 Ед/л), впервые определена гиперхолестеринемия — 9,74 ммоль/л (ЛПНП 7,94 ммоль/л), а также гипертриглицеридемия — 2,17 ммоль/л, уровень ЛПВП составил 1,35 ммоль/л. КТ брюшной полости подтвердила наличие гепатомегалии, стеатоза печени, лимфаденопатии (конгломерат лимфатических узлов в области ворот, увеличение лимфатических узлов брыжейки кишечника, забрюшинных лимфатических узлов). По результатам обследования поставлен диагноз: «Хронический гепатит минимальной степени активности, гиперлипидемия». Периодически получала УДХК курсами по 2–3 мес.

При динамическом наблюдении в связи с сохраняющимися высокими показателями холестерина, ЛПНП в 2014 г. выставлен диагноз: «Первичная гиперхолестеринемия, стеатогепатит». В этом же году девочка впервые была госпитализирована в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». При осмотре: кожные покровы физиологической окраски, склеры субиктеричные, язык густо обложен белым налетом. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области, пузырьные симптомы положительные. Печень увеличена, выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии на 6 см (край закруглен, мягко-эластической консистенции). Селезенка пальпировалась по краю реберной дуги. В биохимическом анализе крови сохранялись: синдром цитолиза (АЛТ 80 Ед/л, АСТ 82 Ед/л), гипербилирубинемия за счет непрямой фракции (общий билирубин 60,35 мкмоль/л, прямой билирубин 3,0 мкмоль/л), гиперхолестеринемия, дислипидемия (общий холестерин 10,52 ммоль/л, ЛПНП 8,66 ммоль/л, ЛПВП 1,4 ммоль/л, триглицериды 1,02 ммоль/л, коэффициент атерогенности 6,55 (норма



**Рис. 1.** Пациент 1: динамика показателей трансаминаз (А) и показателей липидограммы (В) на фоне ФЭТ.

Здесь и на рис. 2: ФЭТ — ферментная заместительная терапия

**Fig. 1.** Patient 1: trend of transaminase indicators (A) and lipidogram parameters (B) during ERT.

Here and on figure 2: ERT — enzyme replacement therapy, AST — aspartate aminotransferase, ALT — alanine aminotransferase, HDL — high density lipoproteins, LDL — low density lipoproteins

до 3,0)). Маркеры вирусных гепатитов А, В, С отрицательные. ПЦР: цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типа, вирус герпеса человека 6-го типа не обнаружены. Аутоантитела не выявлены, обмен меди не нарушен. Исключались также глистные инвазии (лямблии, аскарида человека, токсокары, описторхисы, трихинеллы, эхинококки — отрицательно). УЗ-признаки гепатомегалии (ЛД 84 мм, ПД 123 мм, воротная вена (ВВ) 7 мм) с мелкочаговой диффузной неоднородностью паренхимы, спленомегалия (124×59 мм), экзогенность повышена, селезеночная вена (СВ) расширена до 7 мм.

Эзофагогастродуоденоскопия: катаральный рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии. Поверхностный рефлюкс-гастрит. Дуоденогастральный рефлюкс.

При эластографии печени признаков фиброза не было, медиана измерений эластичности печени: 5,7 кПа, IQR 1,8 кПа, что соответствует гистологической стадии фиброза F0 (по Metavir). На основании результатов обследования были исключены хронические вирусные гепатиты, дефицит α<sub>1</sub>-антитрипсина, болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, гликогеновая болезнь. Данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального β-окисления не было получено. Девочке был поставлен диагноз: «Хронический криптогенный гепатит минимальной степени активности. Синдром Жильбера (подтвержден данными молекулярно-генетического исследования). Хронический гастродуоденит, обострение. Катаральный рефлюкс-эзофагит. Недостаточность кардии. Дуоденогастральный рефлюкс. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря». Даны рекомендации по диете, назначены гепатопротекторы и симптоматическая терапия.

В 2015 г. девочке при повторной плановой госпитализации проведена пункционная биопсия печени. Результаты морфологического исследования ткани печени: биоптат длиной 1,3 см, в срезе присутствует 7–8 портальных трактов, 3–2 центральные вены. Портальные тракты фиброзированы, множественные порто-портальные септы, фиброзированы стенки центральных вен, поля гепатоцеллюлярного фиброза в центральных отделах долики. В портальных трактах определяются мелкие пролиферирующие желчные протоки, просвет плохо различим. Гепатоциты различных размеров, округлой формы. Цитоплазма их светлая, содержит множественные мелкие вакуоли, пенящая, низкое накопление ШИК-позитивного вещества. Заключение: морфологическая картина болезни накопления, наиболее вероятно накопление эфиров холестерина.

С учетом выявленных характерных морфологических изменений, сохраняющейся гиперхолестеринемии, гепатоспленомегалии с выраженными признаками стеатогепатита была заподозрена БЭНХ и взяты пятна крови для определения уровня ЛКЛ. В пятне крови уровень кислой липазы был резко снижен (11.2015) — 0,001 нМ/ч/пятно (норма 0,40–3,0 нМ/ч/пятно). При молекулярно-генетическом исследовании крови в гене *LIPA* методом прямого автоматического секвенирования были проанализированы экзоны 7, 8 и 9 гена и прилегающие интронные участки. В экзоне 7 обнаружена делеция двух нуклеотидов с.817\_818delAA в гетерозиготном состоянии, а в экзоне 8 выявлена однонуклеотидная замена с.822G>A в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагноз «Дефицит лизосомной кислой липазы: болезнь накопления эфиров холестерина» был подтвержден генетически.



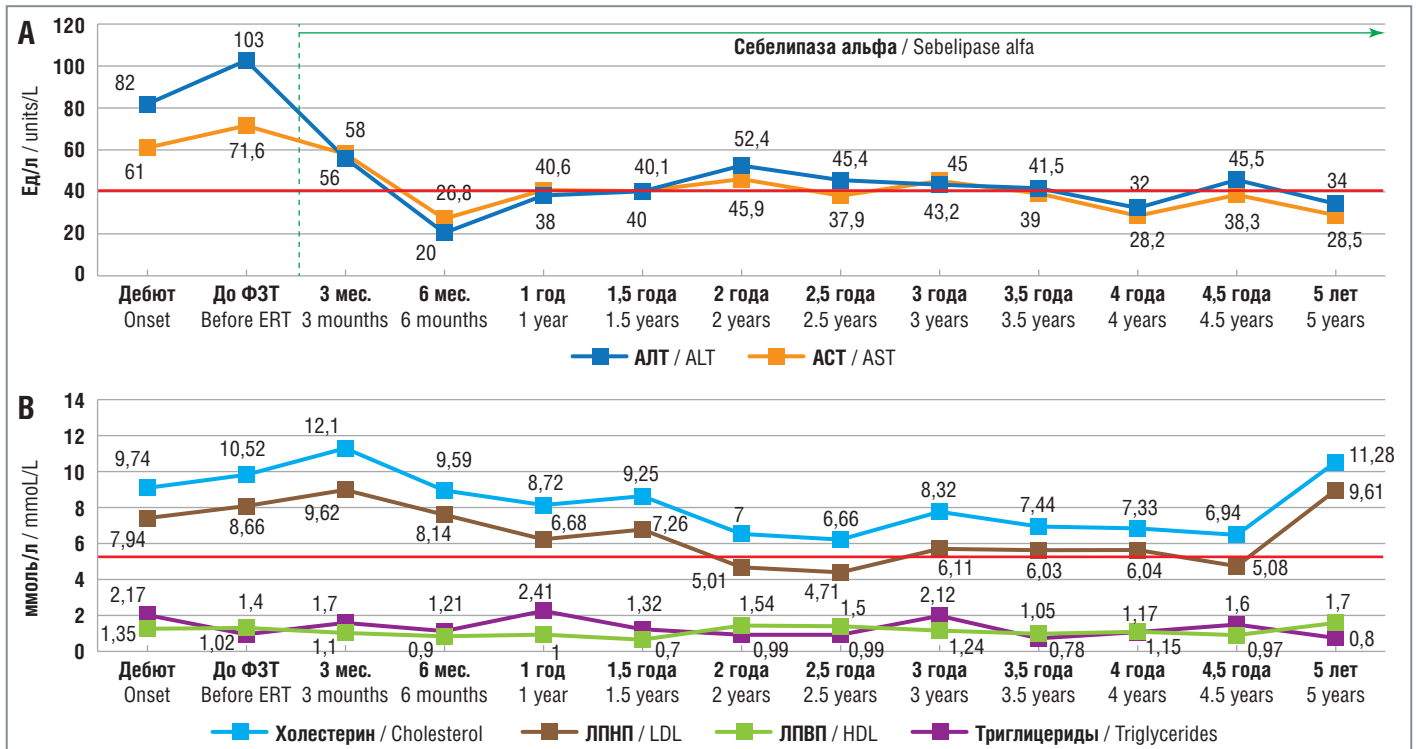


Рис. 2. Пациентка 2: динамика уровня трансаминаз (А) и показателей липидограммы (В) на фоне ФЗТ

Fig. 2. Patient 2: trend of transaminase level (A) and lipidogram parameters (B) during ERT

На момент постановки диагноза девочке было 12 лет. За период наблюдения с возраста 5 лет обращало на себя внимание нарастание размеров печени (до +5–6 см) и селезенки (до +3 см из-под края реберной дуги). В 12 лет у девочки наблюдалась задержка роста (Z-score роста -2,39), дефицит массы тела легкой степени (Z-score массы тела -1,29). Сохранялись цитолиз умеренной степени активности, гиперхолестеринемия, выраженный стеатоз печени по данным УЗИ брюшной полости, фиброз печени F2 по Metavir (медиана эластичности 7,6 кПа, IQR 3,1 кПа) по результатам эластографии печени.

Учитывая прогрессирующее течение заболевания, консилиум врачей ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» назначил пациентке по жизненным показаниям, для постоянного индивидуального применения не зарегистрированный на тот момент на территории РФ препарат себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. внутривенно через инфузомат, постоянно.

Терапия себелипазой альфа в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. была начата в июне 2016 г. (возраст пациентки на тот момент — 13 лет) в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», где регулярно проводились инфузии до сентября 2017 г., далее ФЗТ была продолжена по месту жительства. Нежелательных явлений на введение не зарегистрировано, переносимость препарата удовлетворительная. Следует отметить, что у данной пациентки также отмечались длительные перерывы в лечении ввиду финансовых проблем с обеспечением.

Результаты обследования перед началом патогенетической терапии: АЛТ 103 Ед/л, АСТ 71,6 Ед/л, холестерин 8,77 ммоль/л, ЛПВП 0,8 ммоль/л, ЛПНП 7,71 ммоль/л, триглицериды 1,34 ммоль/л; печень +5 см, селезенка +3 см.

На фоне проводимой ФЗТ за 5-летний период наблюдения масса тела и рост пациентки достигли возраст-

ных показателей, составив 47 кг и 159 см соответственно (Z-score ИМТ -0,99, Z-score роста -0,61), девушка активна, жалоб не предъявляла, сократились размеры печени и селезенки, половое развитие по Таннер — 5. Уровень трансаминаз соответствовал референсным значениям (АЛТ/АСТ 34/28,5 Ед/л), однако сохранялись гиперхолестеринемия (11,28 ммоль/л), дислипидемия (ЛПНП 9,61 ммоль/л, ЛПВП 1,7 ммоль/л, триглицериды 0,8 ммоль/л) (рис. 2). При УЗИ брюшной полости размеры печени и селезенки сократились (печень: ПДПД 109 мм, ЛД 68 мм, ВВ 7 мм (н), селезенка: 110×50 мм, СВ 5,3 мм), по результатам эластографии печени фиброз F1–F0 по Metavir.

Таким образом, у девочки с ДЛКЛ (БНЭХ) на фоне проводимой ФЗТ наблюдались улучшение темпов физического и полового развития, сокращение размеров печени и селезенки, нормализация активности печеночных ферментов, уменьшение признаков фиброза печени по данным эластографии печени. Сохраняются гиперхолестеринемия, дислипидемия, признаки стеатоза печени, что может быть связано как с нарушением гипополипидемической диеты, так и с прерыванием инфузий себелипазы альфа, как и у первого пациента.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В статье представлены два клинических наблюдения редкого наследственного заболевания — ДЛКЛ (БНЭХ), характеризующегося гиперхолестеринемией, дислипидемией, повышенным уровнем печеночных ферментов, прогрессирующим поражением печени с формированием фиброза и цирроза печени, задержкой физического развития. Неспецифичность клинико-лабораторных признаков болезни, низкая распространенность заболевания объясняют трудности постановки диагноза, что приводит к отсрочке лечения и развитию осложнений.

До 2015 г. лечение данного заболевания было симптоматическим. В августе 2015 г. себелипаза альфа получила свое первое глобальное одобрение в Европейском союзе для долгосрочной ФЗТ у пациентов всех возрастов с дефицитом ЛКЛ. Себелипаза альфа одобрена для применения в 38 странах мира [5], включая Российскую Федерацию, с конца 2017 г. В представленных нами клинических наблюдениях поводом для обследования на ДЛКЛ были интеркуррентные заболевания, потребовавшие проведения биохимического анализа крови и изучения липидограммы. Показано, что течение заболевания характеризуется прогрессирующими гепатоспленомегалией, УЗ-признаками стеатоза печени, наличием синдрома цитолиза, гиперхолестеринемии и дислипидемии, фиброза печени, резистентными к гепатопротекторам и препаратам базисной терапии. На фоне ФЗТ в обоих клинических наблюдениях отмечается выраженная положительная динамика в виде улучшения самочувствия, показателей физического развития, сокращения размеров печени и селезенки, купирования синдрома цитолиза. Сохраняющиеся гиперхолестеринемия, дислипидемия, УЗ-признаки стеатоза печени, по всей вероятности, связаны с прерывистым курсом проводимого лечения.

Во втором клиническом наблюдении у ребенка отмечались более высокие показатели липидного обмена как до начала терапии, так и на ее фоне, что связано со старшим возрастом и, соответственно, большим временным интервалом накопления эфиров холестерина. Это свидетельствует о необходимости более ранней постановки диагноза и своевременного назначения ФЗТ, что сопряжено с лучшим ответом на лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит лизосомной кислой липазы — редкое орфанное заболевание, приводящее к накоплению эфиров холестерина и триглицеридов в печени, селезенке и других органах. Данные анализа двух клинических наблюдений наглядно демонстрируют важность повышения настороженности к ДЛКЛ и необходимость как можно более ранней диагностики этого заболевания, так как: 1) ДЛКЛ характеризуется зачастую длительным латентным течением, а также может скрываться под маской более распространенных заболеваний (семейная гиперхолестеринемия, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона, гепатит неясной этиологии), что затрудняет своевременную диагностику и может привести к раннему формированию фиброза и цирроза печени; 2) в связи с непрерывным патологическим накоплением эфиров холестерина в лизосомах существует постоянный риск возникновения необратимых поражений органов и тканей [14].

Эффективность проводимой ФЗТ ДЛКЛ зависит от возраста манифестации, возраста верификации диагноза и выраженности клинико-лабораторных проявлений. Следует отметить, что соблюдение гипополипидемической диеты является важнейшей и неотъемлемой составляющей терапии ДЛКЛ наряду с основной патогенетической ФЗТ. Недостаточную эффективность снижения уровня холестерина у части пациентов с ДЛКЛ при патогенетической терапии некоторые исследователи объясняют как несоблюдением специальной гипополипидемической диеты, так и возможным формированием фермент-специфических нейтрализующих антител [15]. Однако убедительных

доказательств этого факта на данный момент не получено. Возможно, у этой группы пациентов следует провести дополнительное исследование по изменению режимов дозирования препарата, что также продолжает обсуждаться учеными [16].

## Литература / References

1. Vijay S., Brassier A., Ghosh A. et al. Long-term survival with sebelipase alfa enzyme replacement therapy in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: final results from 2 open-label studies. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):13. DOI: 10.1186/s13023-020-01577-4. Erratum in: *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):113.
2. Bernstein D.L., Hulkova H., Bialer M.G., Desnick R.J. Cholesteryl 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.
3. Grabowski G.A., Valayannopoulos V., Goodman Z.D. et al. Lysosomal acid lipase deficiency: the continuous spectra of disease variants. In: Valle D., Beaudet A.L., Vogelstein B. et al., eds. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease.* New York: McGraw-Hill; 2019.
4. Frampton J.E. Sebelipase Alfa: a review in Lysosomal acid lipase deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(6):461–468. DOI: 10.1007/s40256-016-0203-2.
5. Giannuzzi V., Conte R., Landi A. et al. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):64. DOI: 10.1186/s13023-017-0617-1.
6. Maciejko J.J. Managing cardiovascular risk in Lysosomal acid lipase deficiency. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17:217–231. DOI: 10.1007/s40256-017-0216-5.
7. Jones S.A., Rojas-Caro S., Quinn A.G. et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12:25. DOI: 10.1186/s13023-017-0587-3.
8. Pisciotto L., Tozzi G., Travaglini L. et al. Molecular and clinical characterization of a series of patients with childhood-onset lysosomal acid lipase deficiency. Retrospective investigations, follow-up and detection of two novel LIPA pathogenic variants. *Atherosclerosis.* 2017;265:124–132. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.021.
9. Wilson D.P., Friedman M., Marulkar S. et al. Sebelipase alfa improves atherogenic biomarkers in adults and children with lysosomal acid lipase deficiency. *J Clin Lipidol.* 2018;12:604–614. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.02.020.
10. Harmatz P. Enzyme replacement therapies and immunogenicity in Lysosomal storage diseases: is there a pattern? *Clin Ther.* 2015;37(9):2130–2134. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.06.004.
11. Kishnani P.S., Dickson P.I., Muldowney L. et al. Immune response to enzyme replacement therapies in lysosomal storage diseases and the role of immune tolerance induction. *Mol Genet Metab.* 2016;117:66–83. DOI: 10.1016/j.ymgme.2015.11.001.
12. Su K., Donaldson E., Sharma R. Novel treatment options for lysosomal acid lipase deficiency: critical appraisal of sebelipase alfa. *Appl Clin Genet.* 2016;9:157–167. DOI: 10.2147/TACG.S86760.
13. Paththinige C.S., Sirisena N.D., Dissanayake V. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia — a comprehensive literature review. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):103. DOI: 10.1186/s12944-017-0488-4.
14. Багаева М.Э., Строкова Т.В., Михайлова С.В. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы (болезнь накопления эфиров холестерина): анализ клинических случаев в российской популяции. *Вопросы детской диетологии.* 2021;19(5):35–44. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-5-35-44. [Bagaeva M.E., Strokova T.V., Mikhaylova S.V. et al. Lysosomal acid lipase deficiency (cholesteryl ester storage disease): analysis of clinical cases in the Russian population. *Pediatric Nutrition.* 2021;19(5):35–44 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-5-35-44.
15. Pritchard A.B., Strong A., Ficioglu 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.
16. Burton B.K., Balwani M., Feillet F. et al. A phase 3 trial of Sebelipase Alfa in Lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med.* 2015;373:1010–1020. DOI: 10.1056/NEJMoa1501365.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Полянская Наталья Александровна** — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-8555-8761.

**Горбунова Алевтина Александровна** — врач гастроэнтерологического отделения БУЗОО «ОДКБ»; 644001, Россия, г. Омск, ул. Куйбышева, д. 77.

**Павлинова Елена Борисовна** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-6444-1871.

**Савченко Ольга Анатольевна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0003-2035-5653.

**Киршина Ирина Алексеевна** — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12; ORCID iD 0000-0002-3081-4676.

**Багаева Мадлена Энверовна** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14; ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1752-6901.

**Строкова Татьяна Викторовна** — д.м.н., профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский пр-д, д. 2/14; заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0762-0873.

**Контактная информация:** Полянская Наталья Александровна, e-mail: polyanskatalya@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 15.06.2022.

**Поступила после рецензирования** 08.07.2022.

**Принята в печать** 02.08.2022.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Natalia A. Polyanskaya** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the course of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8555-8761.

**Alevtina A. Gorbunova** — doctor of the Department of Gastroenterology, Regional Children's Clinical Hospital; 77, Kuibyshev str., Omsk, 644001, Russian Federation.

**Elena B. Pavlinova** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics with the course of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6444-1871.

**Olga A. Savchenko** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the course of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2035-5653.

**Irina A. Kirshina** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the course of Continuing Professional Education, Omsk State Medical University; 12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3081-4676.

**Madlena E. Bagaeva** — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Therapy, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; Assistant Professor of the Department of Gastroenterology and Nutrition Science of the Faculty of Continuous Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1752-6901.

**Tatiana V. Strokovaya** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Therapy, Federal Research Center for Nutrition and Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; Head of the Department of Gastroenterology and Nutrition Science of the Faculty of Continuous Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0762-0873.

**Contact information:** Natalia A. Polyanskaya, e-mail: polyanskatalya@yandex.ru.

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

**There is no conflict of interests.**

**Received** 15.06.2022.

**Revised** 08.07.2022.

**Accepted** 02.08.2022.

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-277-283

## Поздняя диагностика инородного тела бронха у подростка 14 лет

Т.А. Бокова<sup>1,2</sup>, Е.С. Вакурова<sup>1</sup>, А.Н. Вербовский<sup>1</sup>, А.С. Бевз<sup>1</sup>, А.Р. Теминдаров<sup>1</sup>, О.А. Бокова<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Представлено описание клинического наблюдения поздней диагностики инородного тела бронха у девочки-подростка 14 лет. Неспецифичность клинической картины и предъявляемых жалоб, отсутствие настороженности специалистов первичного звена стали причиной несвоевременной диагностики, ведения подростка под маской других диагнозов (пневмония, острый трахеит, бронхит, абсцесс легкого, подозрение на тубинфицированность) и обусловленного этим необоснованного назначения повторных курсов антибиотикотерапии, неоднократного рентгенологического исследования. Бронхоскопия, которая позволила установить окончательный диагноз и удалить инородное тело из бронха, была проведена только через 9 мес. от момента появления жалоб и развития клинической симптоматики. В статье представлены все этапы диагностического поиска как при амбулаторном наблюдении, так и в условиях стационара. Отмечена важность тщательного сбора анамнеза, позволившего заподозрить попадание инородного тела в дыхательные пути. Описана тактика проведения бронхоскопии — основного диагностического и лечебного метода, позволяющего выявить и удалить инородное тело из дыхательных путей. Последовательность и четкость проведения манипуляции позволили выполнить все этапы в полном объеме и без осложнений, обеспечить купирование всех клинических симптомов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инородное тело, дети, трахеобронхиальное дерево, бронхоскопия, лаваж.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Бокова Т.А., Вакурова Е.С., Вербовский А.Н. и др. Поздняя диагностика инородного тела бронха у подростка 14 лет. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(3):277–283. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-277-283.

## Late diagnosis of bronchial foreign body aspiration in a 14-year-old teenager

Т.А. Bokova<sup>1,2</sup>, E.S. Vakurova<sup>1</sup>, A.N. Verbovsky<sup>1</sup>, A.S. Bevz<sup>1</sup>, A.R. Temendarov<sup>1</sup>, O.A. Bokova<sup>1</sup><sup>1</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article describes a clinical case of late-diagnosed bronchial foreign body aspiration in a 14-year-old girl. The unusual clinical course and patient's complaints, the lack of primary care physicians' awareness caused the diagnostic delay and underpinned the initial misdiagnosis (pneumonia, acute tracheitis, bronchitis, lung abscess, TB-infection suspicion). The diagnostic errors led to the improper case management and the unjustified administration of repeated courses of antibiotics, and multiple X-ray examinations. Bronchoscopy which helped to make the final diagnosis and allowed removing the foreign body from the bronchus, was performed only nine months after the onset of clinical symptoms and patient's complaints. The article is discussing all stages of diagnostic process, both during outpatient follow-up and in hospital settings. The emphasis is put on the importance of collecting patient's health history which led to the suspicion for an airway foreign body. The bronchoscopy tactics are described as the main diagnostic and therapeutic method for identifying and removing a foreign body from the respiratory tract. Based on the appropriate sequence of steps and the accuracy of manipulation, all bronchoscopy stages were completed without complications, and all clinical symptoms relieved.

**KEYWORDS:** foreign body, children, tracheobronchial tree, bronchoscopy, lavage.**FOR CITATION:** Bokova T.A., Vakurova E.S., Verbovsky A.N. et al. Late diagnosis of bronchial foreign body aspiration in a 14-year-old teenager. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(3):277–283 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-3-277-283.

### ВВЕДЕНИЕ

Попадание инородных тел (ИТ) в дыхательные пути — актуальная проблема детского возраста. Наиболее часто ИТ аспирируют дети младшей возрастной группы (первых 5 лет жизни) [1]. Именно в этом возрасте познание мира происходит за счет включения всех органов чувств, включая органы обоняния и вкуса. Другой причиной аспирации могут быть нарушения пищевого поведения — на-

сильственное кормление или еда на ходу, разговор, плач, смех, испуг во время приема пищи и пр. Как правило, в дыхательные пути попадают предметы с гладкой поверхностью (пластмассовые или металлические детали игрушек, конструктора, пуговицы, мини-батарейки, косточки, семечки и пр.) или шероховатые, цепляющиеся за слизистую (колоски растений). Возможно попадание содержимого из желудочно-кишечного тракта при регургитации.

При этом тяжесть клинических проявлений и прогноз аспирации ИТ определяются размером, формой, природой ИТ и уровнем локализации в дыхательных путях. В момент прохождения ИТ через гортань и трахею отмечается развитие острых респираторных нарушений, когда внезапно среди полного здоровья возникает приступ удушья, сопровождающийся судорожным кашлем, цианозом кожных покровов. При крупных размерах ИТ возможна моментальная смерть вследствие асфиксии. При перемещении ИТ ниже в бронх выраженность клинических проявлений уменьшается, но именно в этих случаях диагностика данного состояния становится наиболее затруднительной, а развитие осложнений — наиболее вероятным. Частыми осложнениями длительного нахождения ИТ в бронхе являются: кровотечения, перфорации стенки, бронхит (острый, хронический), затянувшаяся пневмония, ателектаз, абсцесс легкого и др. [2]. Именно поэтому важно как можно в более ранние сроки установить правильный диагноз, а для этого в диагностический поиск включать: тщательный сбор анамнеза, анализ доступной медицинской документации и ранее проведенных обследований, использовать дополнительные методы исследования, среди которых основными являются фибробронхоскопия, рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки.

Неспецифичность симптоматики и трудности ранней диагностики ИТ дыхательных путей демонстрирует представленное ниже клиническое наблюдение.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Девочка П., 14 лет, поступила в педиатрическое отделение 15.03.2022 с жалобами на длительно сохраняющийся кашель. Ранний анамнез без особенностей. Наследственность отягощена по обменным заболеваниям (у матери и бабушки по материнской линии — ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия). Аллергоanamнез не отягощен. Перенесенные заболевания: ОРВИ 1–2 раза в год. С сентября 2021 г. наблюдается пульмонологом (с июня 2021 г. трижды перенесла пневмонию; бронхит, затяжное течение). С марта 2022 г. состоит на учете в противотуберкулезном диспансере по поводу плевропневмонии S10 нижней доли правого легкого, абсцесса S10 правого легкого.

Согласно анамнестическим данным в конце июня 2021 г. у девочки на фоне полного здоровья были отмечены подъем температуры тела до фебрильных цифр, свистящее дыхание, малопродуктивный кашель. Педиатром выставлен диагноз ОРВИ. Амбулаторно получала лечение с применением отхаркивающей и антибактериальной (азитромицин) терапии. В связи с сохраняющимися жалобами на кашель 05.07.2021 выполнена КТ органов грудной клетки — выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. Назначен курс антибактериальной терапии (амоксциллин) на 10 дней. В дальнейшем проводился контроль рентгенографической картины органов грудной клетки: 16.07.2021 — течение правосторонней нижнедолевой пневмонии; 30.07.2021 — разрешившаяся правосторонняя пневмония. Однако кашель сохранялся как в течение дня, так и в ночное время, в связи с чем 30.09.2021 семья обратилась к пульмонологу. Специалистом установлен диагноз: «Острый трахеит». Назначена терапия флуимуцилом (ингаляционно), препаратом с муколитическим, отхаркивающим и бронхолитическим действием (бромгексина гидро-

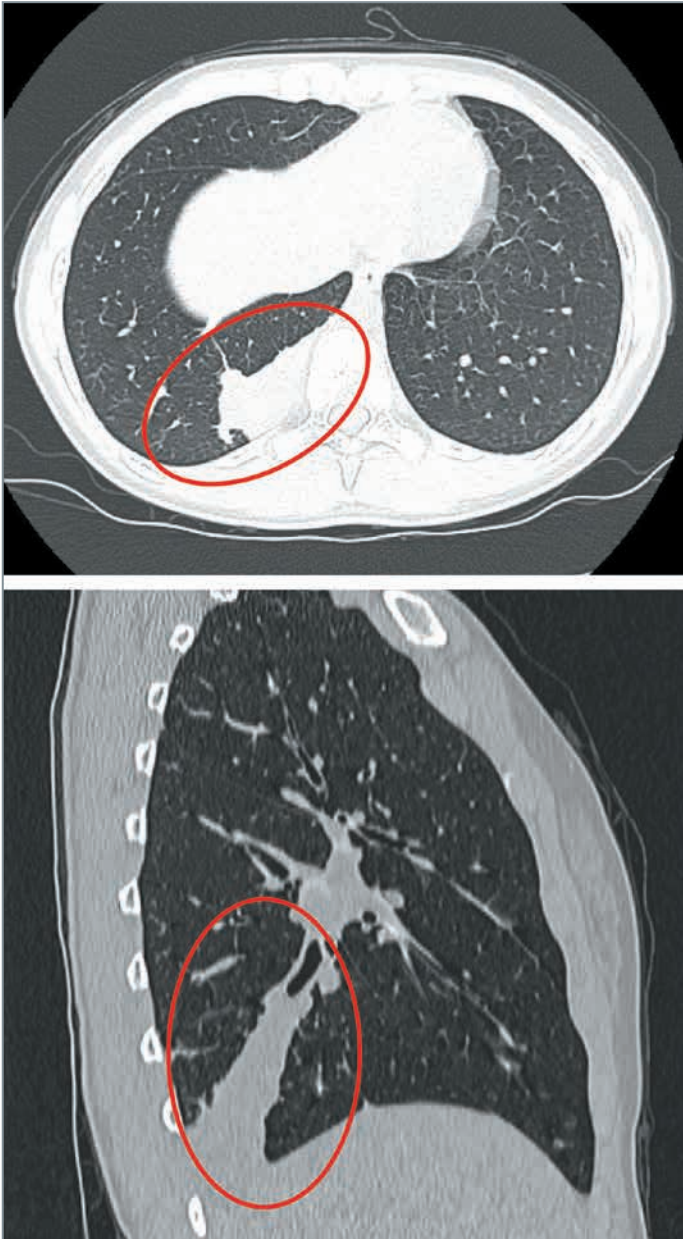
хлорид + гвайфенезин + сальбутамола сульфат), повторным курсом антибиотика (азитромицин). На фоне проводимого лечения существенной динамики клинических симптомов отмечено не было, сохранялся малопродуктивный, со скудной слизисто-гнойной мокротой кашель, нечастый, неприспособленный (данные лабораторных и физикальных обследований не представлены).

При повторном обращении к пульмонологу 25.11.2021 выставлен диагноз: «Острый бронхит, затяжное течение». Назначены вильпрафен солидотаб (курс 7 дней), ацетилцистеин, флуконазол. На фоне терапии кашель сохранялся (преимущественно после сна и при смене температуры — приход с улицы в теплое помещение). Проведено амбулаторное обследование: иммуноферментный анализ от 02.12.2021 на хламидиоз (IgG и IgM) — результат отрицательный, на микоплазмоз IgG 0,81 (0,8–1,1 — результат сомнительный), IgM — результат отрицательный. Рекомендован курс физиотерапии.

В связи с сохраняющимися жалобами на малопродуктивный кашель с мокротой, окрашенной кровью (со слов мамы, примесь алой крови однократно), 15.12.2021 была выполнена КТ органов грудной клетки — выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии. 16.12.2021 девочка госпитализирована в педиатрическое отделение районной больницы. При поступлении в общем анализе крови выявлен лейкоцитоз до 11,6 тыс. Назначена лекарственная терапия: меропенем, кларитромицин, цетиризин, сироп алтея, бифидумбактерин, ингаляции будесонидом, ипратропия бромидом и фенотеролом, а также физиотерапия (данные по конкретным процедурам не представлены). На рентгенограмме органов грудной клетки от 23.12.2021 — картина правосторонней пневмонии в фазе рассасывания. 26.12.2021 девочка выписана с диагнозом: «Острая правосторонняя нижнедолевая пневмония, среднетяжелое течение».

С 24.01.2022 отмечалось ухудшение самочувствия. Вновь появились жалобы на фебрильную лихорадку до 38 °С, слабость, сохраняющийся кашель. Самостоятельно принимала жаропонижающие и отхаркивающие средства, умифеновир. В связи с сохранением жалоб и появлением мокроты, окрашенной алой кровью, одышки при физической нагрузке, 26.01.2022 бригадой скорой медицинской помощи девочка доставлена в инфекционное отделение районной больницы, где до 09.02.2022 находилась с диагнозом: «Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован) средней степени тяжести. Правосторонняя внебольничная пневмония. ДН 0 степени».

В связи с сохраняющимися жалобами на кашель 21.02.2022 самостоятельно обратились в противотуберкулезный диспансер. Проведено дообследование: диаскинтест от 21.02.2022 — результат отрицательный. Данные КТ органов грудной клетки от 01.03.2022 — картина больше соответствует затяжному течению плевропневмонии S10 нижней доли правого легкого. Абсцесс S10 правого легкого в стадии неполной организации? Единичные субсолидные очаги в S9 правого легкого, вероятнее всего, неспецифической поствоспалительной природы (коронавирусной?) (рис. 1). Анализ мокроты на *Mycobacterium tuberculosis* от 22.02.2022 — кислотоустойчивых микобактерий не обнаружено. Ребенок взят на учет с диагнозом: «Плевропневмония S10 нижней доли правого легкого. Абсцесс S10 правого легкого в стадии неполной организации?». Реко-



**Рис. 1.** КТ-картина затяжного течения плевропневмонии S10 нижней доли правого легкого. Абсцесс S10 правого легкого в стадии неполной организации? Единичные субсолидные очаги в S9 правого легкого

**Fig. 1.** CT scan of the prolonged course of pleuropneumonia S10 of the lower lobe of the right lung. Abscess S10 of the right lung in the stage of incomplete organization? Individual sub-solid foci in S9 of the right lung

мендовано проведение бронхоскопии с забором диагностического материала, КТ органов грудной клетки с контрастным усилением и назначена повторная консультация врача-пульмонолога.

15.03.2022 ребенок планово госпитализирован в педиатрическое отделение МОНКИ. При тщательном сборе анамнеза установлено, что вышеуказанные жалобы появились в конце июня 2021 г. после того, как девочка, держа во рту колосок травянистого растения, случайно им поперхнулась.

При поступлении в отделение состояние средней тяжести. Девочка астенического телосложения, пониженного питания. Рост 178 см, масса тела 56 кг. Температура 36,6 °С.

Аускультация легких: дыхание жесткое, проводится равномерно, хрипов нет. Перкуторно определяется ясный легочный звук. SpO<sub>2</sub> 99%. ЧДД 18 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не расширены. При аускультации тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС 76 в минуту. АД 112/64 мм рт. ст. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный. Дизурических явлений нет. По результатам обследования РНК SARS-CoV-2 не обнаружено. В общем анализе крови — незначительный относительный моноцитоз и увеличение СОЭ (до 23 мм/ч). Показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи без патологических изменений.

22.03.2022 проведена бронхоскопия, на которой установлена эндоскопическая картина обструкции правого нижнедолевого бронха, двустороннего диффузного катарального бронхита с выраженным гнойным компонентом. Нельзя исключить длительно стоящее ИТ бронха. Проведена санация бронхиального дерева. Взят бронхиальный смыв. Во время исследования отмечалось снижение сатурации, в связи с чем манипуляция была прекращена.

Повторный осмотр проведен 23.03.2022 в условиях операционной через интубационную трубку, в результате которого выявлено ИТ правого нижнедолевого бронха. Обструкция правого нижнедолевого бронха ИТ, двусторонний диффузный катаральный бронхит с выраженным гнойным компонентом в нижней доле справа (рис. 2). Проведено эндоскопическое извлечение ИТ бронха типа «колос», выполнена санация бронхиального дерева (рис. 3).

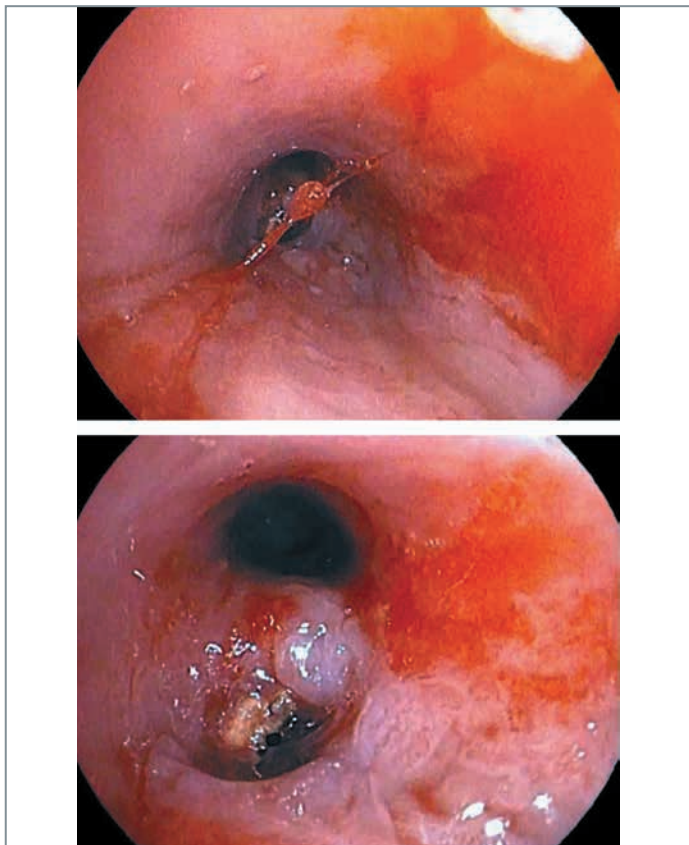
Послеоперационный период протекал гладко. 28.03.2022 проведена повторная бронхоскопия. Заключение: эндоскопическая картина умеренно выраженного катарального бронхита. На фоне терапии клинические проявления регрессировали. Девочка выписана на 15-е сутки под наблюдение педиатра по месту жительства.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Удаление ИТ во время бронхоскопии выполняют уже более 100 лет. Именно с этой целью в 1897 г. Густав Киллиан провел первую в мире бронхоскопию жестким эзофагоскопом и назвал метод *бронхоскопией*. ИТ чаще аспирируют дети младшего возраста. В настоящее время бронхоскопия при ИТ трахеи и бронхов является не только диагностической, но и лечебной манипуляцией. При отсутствии рентгенологических данных и четких анамнестических указаний на вероятность аспирации врачи часто отказываются от проведения бронхоскопии, особенно у детей, так как ее выполнение в этом возрасте требует анестезиологического пособия.

Клинические проявления ИТ трахеобронхиального дерева (ТБД) разнообразны и зависят от сроков обращения с момента аспирации и локализации ИТ. При попадании ИТ в трахею возникает выраженный периодический коклюшеподобный кашель. При наличии ИТ в бронхе кашель носит постоянный характер, а при длительном нахождении ИТ в бронхе кашель сопровождается выделением мокроты, что указывает на реактивное воспаление слизистой оболочки бронха. Кроме того, больных с ИТ ТБД беспокоят одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье, лихорадка [2].

Существует классификация ИТ дыхательных путей по составу, по локализации, по наличию и виду осложне-



**Рис. 2.** Эндоскопическая картина инородного тела в просвете бронха

**Fig. 2.** Endoscopic image of a foreign body in the bronchial lumen

ний [3]. В клинической практике дополнительно различают «недавно аспирированные» ИТ (в течение одной недели) и «давно аспирированные» ИТ (более одной недели). Наиболее опасны ИТ растительного происхождения, так как они, разбухая, суживают просвет бронха вплоть до полной его обтурации.

Различают три вида закупорки бронха ИТ (рис. 4) [4]:

1. Сквозная, или частичная — ИТ меньше внутреннего диаметра бронха. Воздух более или менее свободно проходит мимо ИТ при вдохе и выдохе, и в данном участке легкого не происходит заметных анатомических изменений. Именно данный вид имел место в представленном клиническом наблюдении.
2. Вентильная закупорка — поперечник ИТ меньше диаметра бронха. В таких случаях при вдохе, когда бронх физиологически расширяется, воздушная струя проникает в периферические отделы бронхиального дерева. При выдохе просвет бронха суживается, слизистая оболочка охватывает ИТ, бронх закупоривается, воздух остается в данном участке легочной ткани, развивается обтурационная эмфизема. Однако такой вид закупорки бывает непродолжительным. Нарастающая обтурация вскоре прекращает инспирацию воздуха, и эмфизема переходит в ателектаз легочной ткани.
3. Полная закупорка — размер ИТ соответствует диаметру бронха или набухшая, отечная слизистая оболочка полностью охватывает ИТ. Развивается ателектаз соответствующего участка легочной ткани.



**Рис. 3.** Извлеченное из бронха инородное тело (колосок)  
**Fig. 3.** A foreign body (spikelet) removed from the bronchus

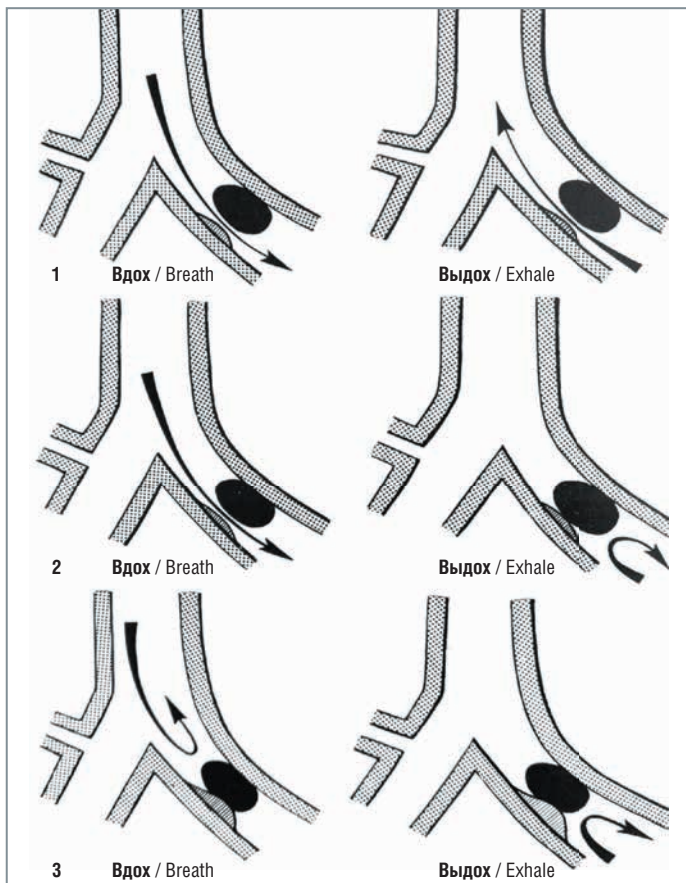
После обнаружения, оценки размеров и формы ИТ следует правильно выбрать инструмент для его захвата и извлечения.

Наибольшую трудность для диагностики и лечения представляют давно аспирированные ИТ. При бронхоскопии в просвете бронхов в таких случаях отмечается большое количество мутного гнойного содержимого, вокруг ИТ видны множественные грануляции, суживающие просвет бронха и частично или полностью закрывающие ИТ. Бронхоскопия у таких больных должна быть проведена не только для диагностики и удаления ИТ, но и для ликвидации воспалительного процесса в бронхах [5]. В связи с этим во время исследования выполняется лаваж для отмывания гноя и грануляций. В качестве лаважной жидкости может быть использован физиологический раствор. В результате манипуляции отек слизистой оболочки уменьшается, просвет бронха постепенно освобождается от гноя и грануляций, а ИТ становится доступным для захвата экстрактором.

У ребенка в представленном клиническом наблюдении при бронхоскопии в правой половине бронхиального дерева обнаружено большое количество вязкого гнойного содержимого, в связи с чем выполнена санация с эндобронхиальным введением 0,9% раствора NaCl (40,0 мл) и аспирация содержимого. Визуально слизистая оболочка была диффузно гиперемирована, отечна. В правом нижнедолевом бронхе виден проксимальный конец ИТ, окруженный грануляциями розово-красного цвета. Выполнен лаваж с введением физиологического раствора для освобождения ИТ от грануляций. При помощи биопсионных щипцов произведен захват и извлечение ИТ. Последовательность и четкость проведения манипуляции позволили выполнить все этапы в полном объеме и без осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности своевременной диагностики ИТ бронха у девочки-подростка 14 лет, обусловленные отсутствием тяжелых дыхательных расстройств, течением патологического процесса под маской других респираторных за-



**Рис. 4.** Виды закупорки бронха инородным телом: 1 — сквозная (частичная) закупорка; 2 — вентильная закупорка; 3 — полная закупорка [4]

**Fig. 4.** Types of bronchial blockage by a foreign body: 1 — through (partial) blockage; 2 — valve blockage; 3 — complete blockage [4]

болеваний (пневмония, острый трахеит, бронхит, абсцесс легкого и даже подозрение на тубинфицированность). Низкая достоверность по поводу возможной аспирации ИТ, некачественно собранный анамнез стали причиной несвоевременной диагностики и, соответственно, поздней постановки правильного диагноза, необоснованного назначения повторных схем антибактериальной терапии и симптоматических средств, неоднократного проведения рентгенологических методов исследования. Только через 9 мес. от момента появления жалоб и развития клинической симптоматики было проведено эндоскопическое исследование, которое позволило установить окончательный диагноз.

Клиническая картина ИТ ТБД неспецифична и может не проявляться в раннем периоде тяжелыми респираторными нарушениями, что ни в коем случае не должно снижать качество сбора анамнестических данных у детей независимо от возраста. Только своевременная, как можно более ранняя диагностика и адекватная лечебная тактика способствуют снижению полипрагмазии и числа проводимых диагностических манипуляций, риска развития возможных осложнений как самого патологического процесса, так и последствий необоснованной лекарственной терапии.

Удаление ИТ из ТБД — сложная и, часто, длительная процедура, требующая опыта и определенных навыков. При извлечении ИТ из дыхательных путей следует соблюдать алгоритм данной процедуры:

- 1) визуализация ИТ (локализация, форма, степень фиксации, воспалительные изменения слизистой оболочки);
- 2) выбор инструмента для извлечения ИТ;
- 3) извлечение ИТ;
- 4) осмотр слизистой оболочки бронха в зоне фиксации ИТ;
- 5) санационные бронхоскопии для лечения воспалительных изменений.

#### Литература

1. Козырева Н.О. К проблеме аспирации инородных тел в дыхательные пути у детей. *Фундаментальные исследования*. 2011;9(3):411–415.
2. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Иностранные тела в дыхательных путях. *РМЖ*. 2013;33:1681–1687.
3. Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г. и др. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. 2-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ; 2011.
4. Лукомский Г.И., Шулуток М.Л., Виннер М.Г. *Бронхология*. М.: Медицина; 1973.
5. Румянцева Г.Н., Сергеечев С.П., Портенко Ю.Г. и др. Санационная бронхоскопия в лечении абсцессов легких у детей. *Детская хирургия*. 2019;23(1S3):57.

#### References.

1. Kozyreva N.O. To the problem of aspiration of foreign bodies into the respiratory tract in children. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2011;9(3):411–415 (in Russ.).
2. Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Foreign bodies in the airways. *RMJ*. 2013;33:1681–1687 (in Russ.).
3. Chernekhovskaya N.E., Fedchenko G.G., Andreev V.G. X-ray endoscopic diagnosis of respiratory diseases. 2<sup>nd</sup> ed. M.: MEDpress-inform; 2011 (in Russ.).
4. Lukomsky G.I., Shulutko M.L., Winner M.G. *Bronchology*. M.: Medicina; 1973 (in Russ.).
5. Rumyantseva G.N., Sergeev S.P., Portenko Yu.G. et al. Sanation bronchoscopy in the treatment of lung abscesses in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2019;23(1S3):57 (in Russ.).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Бокова Татьяна Алексеевна** — д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6428-7424.

**Вакурова Елена Сергеевна** — к.м.н., руководитель отделения эндоскопии, доцент кафедры хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0003-1663-6620.

**Вербовский Александр Николаевич** — заведующий отделением эндоскопии, ассистент кафедры хирургии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-0831-0973.

**Бевз Анна Сергеевна** — младший научный сотрудник отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-4954-4872.

**Теминдаров Аслан Русланович** — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-8288-0536.



**Бокова Ольга Александровна** — ординатор кафедры педиатрии ФУВ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0001-8131-5853.

**Контактная информация:** Бокова Татьяна Алексеевна, e-mail: t.bokova@monikiweb.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 29.06.2022.

**Поступила после рецензирования** 22.07.2022.

**Принята в печать** 16.08.2022.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Tatyana A. Bokova** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Pediatric Department, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6428-7424.

**Elena S. Vakurova** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, associate professor of the Department of Surgery, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical

Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1663-6620.

**Aleksandr N. Verbovsky** — Head of the Department of Endoscopy, assistant of the Department of Surgery, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0831-0973.

**Anna S. Bezv** — junior researcher of the Pediatric Department, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4954-4872.

**Aslan R. Temindarov** — endoscopist of the Department of Endoscopy, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8288-0536.

**Olga A. Bokova** — resident of the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8131-5853.

**Contact information:** Tatyana A. Bokova, e-mail: t.bokova@monikiweb.ru.

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

**There is no conflict of interests.**

**Received** 29.06.2022.

**Revised** 22.07.2022.

**Accepted** 16.08.2022.



## XXI городская научно-практическая конференция

Приглашаем принять участие в работе XXI городской научно-практической конференции «Эндокринные аспекты в педиатрии»

## Эндокринные аспекты в педиатрии

18-19 ноября 2022

Здание  
Правительства  
Москвы  
Новый Арбат, 36

**Место проведения:** здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)

**Время проведения:** 18 и 19 ноября 2022 г. с 09:00 до 18:00

**Регистрация участников:** 18 и 19 ноября 2022 г. с 09:00 до 12:00

**Выдача свидетельств участника:** 19 ноября 2022 г. с 16:00 до 18:00

**Посещение заседаний Конференции бесплатное, вход по пригласительным**

#### Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы  
ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»  
Российская детская клиническая больница  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

#### Основные темы конференции

1. Эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты эндокринных заболеваний
2. Редкие (орфанные) заболевания в детской эндокринологии и педиатрии
3. Льготное лекарственное обеспечение пациентов с эндокринными заболеваниями
4. Возможности федеральных учреждений при оказании медицинской помощи пациентам. Взаимодействие с региональными медицинскими организациями
5. Современные достижения в лечении сахарного диабета у детей
6. Педиатрия и детская эндокринология. Актуальные вопросы современной клинической практики. Междисциплинарный подход

7. Профессорский обход. «Трудный диагноз» в педиатрии и детской эндокринологии
8. Новые формы обучения и поддержки семей с детьми, страдающими сахарным диабетом. Роли и взаимодействие врачебного сообщества и пациентских организаций
9. Инновационные методики диагностики, обследования, лечения и реабилитации детей с эндокринными заболеваниями
10. Актуальные проблемы амбулаторного ведения пациентов, расширение применения стационарских и on-line технологий
11. Цифровые технологии поддержки врачебных решений

Программа конференции подана для включения в план конгрессно-выставочных мероприятий ДЗМ, подана на оценку в комиссию по оценке образовательных мероприятий НМО.

#### Докладчики и аудитория

Около 300 специалистов – детские эндокринологи, педиатры, реаниматологи, гинекологи, кардиологи, пульмонологи, инфекционисты, неврологи, хирурги, урологи, психологи, специалисты по лучевой диагностике, организаторы здравоохранения и врачи других специальностей.

**В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция**

**Организована онлайн-трансляция заседаний конференции на сайте [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)**

#### Адрес оргкомитета

Российская детская клиническая больница  
(по вопросам научной программы)  
Москва, 119571 Ленинский проспект, 117,  
1 корпус, 2 этаж

#### Организационно-технические вопросы, пригласительные билеты

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»  
Адрес: 127030, Москва, ул. Суцневская, д. 25, стр. 1  
Тел.: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47  
Сайт: [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)



## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

Журнал «РМЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть** статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо вводить 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](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

## Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Woman and Child Health”

“Russian Journal of Woman and Child Health” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of obstetrics, gynecology and pediatrics that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

**The title page** should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

**The abstract** should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

**The keywords** (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

**The text of the article** should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

**The list of references** should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru).

# АкваДетрим

## ВИТАМИН D №1

### По назначению врачей России<sup>1</sup>

- Водный раствор витамина D **усваивается лучше**, чем другие формы<sup>2</sup>
- **Водный раствор** витамина D всасывается в ЖКТ независимо от степени его зрелости и сопутствующей патологии<sup>2,3</sup>
- Подходит для всей семьи<sup>2</sup>

#### Таблетки растворимые 1000 МЕ и 2000 МЕ

- при растворении образуют водный раствор
- удобно принимать: можно растворить в воде или во рту, когда и где удобно<sup>2</sup>

#### Раствор для приема внутрь

- Качество проверено временем<sup>4,5</sup>
- высокая эффективность подтверждена наукой<sup>6</sup>



1. Ipsos COMCON Pharma-Q 2021 (Autumn wave) & Prindex Autumn-2021 – shares %, Pharma-Q Autumn-2021 – АкваДетрим, водный раствор. 2. АкваДетрим таб. 500 МЕ – ИМП от 10.04.2020; АкваДетрим таб. 1000, 2000 МЕ – ИМП от 05.07.2021 – согласно разделу «Особые указания» при отсутствии воды таблетку можно растворить во рту. 3. Николаева С.В., Усенко Д.В., Шушакова Е.К., Савватеева О.А., Горелов А.В. Витамин D и его влияние на инфекционные заболевания. Инфекционные болезни, 2020, т. 18, №1, с. 77–84. 4. Дата регистрации АкваДетрим капли в России – 29.05.1997 г. 5. За весь период обращения лекарственного препарата на территории РФ соотношение «польза-риск» остается благоприятным и свидетельствует в пользу его применения в соответствии с ИМП. Также не было зарегистрировано ни одного отзыва лекарственного препарата АкваДетрим капли с рынка РФ в связи с развитием нежелательных реакций при применении у пациентов. 6. Педиатрия. 2017, том 96, №5.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

сайт  
для практикующих  
врачей

всегда на связи



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



Реклама

Полные тексты статей  
и рекомендации для практикующих врачей.

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