

УДК 615.28

Возможности использования принципов рациональной антибактериальной терапии в неонатологической практике

И.И. Рюмина, д.м.н., профессор, **В.В. Зубков**, д.м.н., профессор,
И.В. Орловская, к.м.н., с.н.с

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Инфекционно-воспалительные заболевания остаются одной из основных причин неонатальной заболеваемости и смертности. Однако клинические проявления в раннем неонатальном периоде неспецифичны, объективные лабораторные методы исследования требуют времени и сложны в интерпретации, поэтому антибактериальная терапия у новорожденных назначается, как правило, эмпирически. В статье обсуждается опыт внедрения принципов рационального антимикробного лечения у младенцев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЙ, ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АНТИБИОТИКИ, АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Рюмина И.И., Зубков В.В., Орловская И.В. Возможности использования принципов рациональной антибактериальной терапии в неонатологической практике. *Медицинский оппонент* 2021; 2 (14): 29–33.

UDC 615.28

Possibilities of Using the Principles of Rational Antibiotic Therapy in Neonatal Practice

I.I. Ryumina, V.V. Zubkov, I.V. Orlovskaya

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Infectious and inflammatory diseases remain one of the main causes of neonatal morbidity and mortality. However, clinical manifestations in the early neonatal period are nonspecific, objective laboratory research methods are time-consuming and difficult to interpret, therefore, antibiotic therapy in newborns is usually prescribed based on empirical examination. The article discusses the experience of introducing the principles of rational antimicrobial treatment in infants.

KEYWORDS: NEWBORN, INFLAMMATORY DISEASES, ANTIBIOTICS, ANTIMICROBIAL THERAPY

FOR CITATION: Ryumina I.I., Zubkov V.V., Orlovskaya I.V. Possibilities of using the principles of rational antibiotic therapy in neonatal practice. *Meditsinskiy opponent = Medical Opponent* 2021; 2 (14): 29–33.

Введение

Инфекции являются ведущими причинами заболеваемости у новорожденных и детей первого года жизни. На их долю приходится 15% неонатальных смертей во всем мире [1]. Известно, что показатели заболеваемости и смертности от инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) обратно пропорциональны гестационному возрасту и массе тела ребенка при рождении [2]. Ранний неонатальный сепсис часто определяется по положительным микробным культурам из крови или спинномозговой жидкости (полученным в течение 72 часов после рождения; в случае позднего

сепсиса — через 72 часа) у пациентов с признаками или симптомами системной инфекции [2, 3]. Однако посев крови часто бывает ложноотрицательным из-за трудностей с получением достаточного объема, низкого уровня бактериемии и приема антибиотиков во время родов [4]. Кроме того, как правило, результаты микробиологического исследования не готовы до того момента, когда необходимо принять решение о назначении антибактериальной терапии (АБТ). Поскольку лабораторные тесты бывают неспецифическими, получение результатов может быть отсрочено, а клинические признаки зависят от субъективной интерпретации, часто показанием для эмпирической АБТ является толь-

Инфекции являются ведущими причинами заболеваемости у новорожденных и детей первого года жизни. На их долю приходится 15% неонатальных смертей во всем мире



ко наличие риска с низким порогом реализации инфекционного процесса.

Нередко назначается максимально длительный курс АБТ у недоношенных детей, несмотря на отсутствие роста микроорганизмов в крови, сомнительных результатов лабораторных показателей. Это может быть причиной развития некротизирующего энтероколита, бронхолегочной дисплазии, инвазивных грибковых инфекций, ретинопатии, перивентрикулярной лейкомаляции [5–8]. При необоснованном решении о назначении АБТ не принимается во внимание нарушение становления нормального микробиома. Это может иметь долгосрочные последствия, выражающиеся в дисбактериозе и формировании устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [9, 10].

Рациональное использование АБТ основано на нескольких принципах:

- антимикробные лекарственные средства следует применять лишь в тех случаях, когда имеются доказательно обоснованные данные относительно их эффективности и безопасности при конкретном инфекционном заболевании;
- схема антибактериальной терапии должна быть построена на основании либо предполагаемого диагноза и локализации инфекционного процесса (эмпирическая терапия), либо вида выделенного и идентифицированного патогенного микроорганизма (целевая/целенаправленная терапия);
- режим дозирования (доза, кратность) и продолжительность применения антибактериального препарата должны не только обеспечивать высокую клиническую эффективность и безопасность, но и минимизировать риск формирования резистентности микроорганизмов.

Принципы рациональной антимикробной терапии подразумевают сокращение количества эмпирически назначенных антибиотиков сразу после рождения, ограничение продолжительности АБТ в ситуациях низкого риска, выбор наиболее эффективных и безопасных медикаментов, способа введения, дозировки [11, 12]. Кроме того, меры по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и инфекционному контролю (гигиена рук, одноразовый расходный материал, стерильное оборудование и т. п.) приводят к снижению инфекционной заболеваемости и, как следствие, к уменьшению количества назначаемых антибактериальных средств [13, 14].

Таким образом, лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных остается нерешенной проблемой, вызывает много вопро-

сов и служит поводом для дискуссий. Врожденные, приобретенные, госпитальные инфекции имеют свою специфику, свои лечебные подходы, особенности выбора оптимального препарата и обоснования длительности курса терапии. Неопределенные клинические симптомы и признаки, потенциально катастрофические последствия в случае отсрочки начала лечения антибиотиками и нежелание прекратить терапию часто приводят к чрезмерному использованию антибактериальных средств не только в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных, но и в отделениях второго этапа выхаживания.

Цель исследования: оптимизировать внедрение принципов рациональной терапии в клиническую практику неонатологических стационаров путем отмены необоснованных назначений антибактериальных препаратов и способа введения.

Материалы и методы

В течение 12 лет проводится аудит структуры заболеваемости новорожденных с учетом соответствия выставленных диагнозов существующим критериям для исключения гипердиагностики и полипрагмазии. Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПНД) развернуто на 30 коек, из них 50% — совместного пребывания матери и ребенка. Проводились аудит инфекционно-воспалительных заболеваний младенцев с учетом соответствия выставленных диагнозов необходимым критериям, анализ использования антибактериальной терапии (показания для назначения антибактериальных средств, критерии отмены, смена препаратов, назначение комбинированного лечения — 2–3 антибиотика).

Результаты исследования

В течение 13 лет в отделении получили лечение 8 868 новорожденных, из них 4 382 недоношенных и 4 486 доношенных детей. Количество пролеченных пациентов с 2008 года увеличилось в 1,7 раза. С 2013 года в отделении разработана и внедрена система аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных (его основные результаты представлены в **табл. 1**), что является необходимым элементом использования рациональных подходов к назначению АБТ [15].

Мы провели анализ ИВЗ младенцев с учетом соответствия выставленных диагнозов необходимым критериям. Следует отметить, что после внедрения системы аудита количество детей, которым был поставлен диагноз «инфекционно-воспалительное заболевание» (в том числе врожденная и неонатальная пневмония), снизилось с 90 до 46% и в среднем составило 48,4%.

Одним из путей рационального использования может быть ограничение применения антибиотиков. В настоящее время общепринятым является оценка риска развития инфекции для решения об эмпирическом назначении АБТ сразу после рождения, что, с одной стороны, снижает заболеваемость ранними ИВЗ, а с другой — увеличивает количество пациентов, которым были необоснованно назначены антибактериальные препараты [16].

Таблица 1. Заболеваемость новорожденных ИВЗ, частота назначения им антибактериальной терапии в ОПННД

Table 1. Neonatal morbidity in infectious inflammatory diseases, frequency of prescribing antibiotic therapy to them in Neonatal pathology units

Год Year	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Количество детей, получивших лечение в ОПННД Number of children treated at Neonatal pathology unit	459	449	547	618	635	690	700	768	923	767	760	763	789
В том числе Including													
Недоношенные (абс.) Immature (abs.)	198	257	305	314	347	344	348	385	456	339	344	402	343
Доношенные (абс.) Mature (abs.)	261	192	242	304	288	346	352	383	467	428	416	361	446
% детей, у которых диагностировано ИВЗ, в том числе врожденная пневмония % of children diagnosed with an infectious inflammatory disease, including congenital pneumonia	65	46,7	38	45	55	59	49	42	35	39	39	34	46,9
% детей, получавших АБТ % of children receiving antibacterial therapy	90	50	55	46	68	65	55	46	45	43	44,6	52,2	58

Такая эмпирическая терапия часто продлевается до 7 дней даже при отсутствии положительных посевов крови, а также вопреки показателям системной воспалительной реакции [17].

Мы провели анализ использования АБТ (показания для назначения антибактериальных средств, критерии отмены, смена препаратов, комбинированная терапия — 2–3 антибиотика). Установлено, что ежегодно относительное количество новорожденных, которым ставили диагноз «инфекционно-воспалительное заболевание», было меньше, чем количество младенцев, получавших АБТ, в среднем на 8,3%. Это соответствует количеству детей, которым антибиотики назначались сразу после рождения эмпирически, основываясь на факторах риска. Однако после оценки клинической динамики и результатов лабораторных исследований в течение 48 часов жизни диагноз снимали, а АБТ отменяли. Эффективность такого подхода подтверждается последними данными литературы [18].

Одним из предлагаемых путей рационального использования антимикробных препаратов считается сокращение длительности и количества курсов АБТ, что в настоящее время является предметом активных дискуссий. J.В. Cantey и соавторы (2016) доказали возможность ограничения продолжительности лечения сепсиса и пневмонии при отрицательных результатах посева крови до 5 дней [19].

По данным Neonatal Network (Норвегия, 2019), средняя длительность антибиотикотерапии (межквартильный размах) составляла 8 (7–10) и 6 (5–7) дней для детей с ранним сепсисом (как с положительным, так и с отрицательным результатом гемокультуры) в период с 2009 по 2011 год, наблюдались большие различия между разными учреждениями [20].

В течение последних трех лет в ОПННД более чем у половины больных, получавших АБТ, мы ограничили продолжительность курса антибактериальных препаратов до 5 дней, если в посевах крови не отмечалось роста микроорганизмов, содержание лейкоцитов, нейтрофилов в крови, а также С-реактивного белка было в пределах нормы (или фиксировалось существенное снижение этого показателя в динамике воспалительного процесса), наблюдалась положительная клиническая динамика.

Мы придерживаемся тактики, направленной на минимизацию воздействия антибиотиков широкого спектра действия и на использование энтерального введения антибактериальных средств и/или ступенчатой антибактериальной терапии —

Следует отметить, что после внедрения системы аудита количество детей, которым был поставлен диагноз «инфекционно-воспалительное заболевание» (в том числе врожденная и неонатальная пневмония), снизилось с 90 до 46% и в среднем составило 48,4%



двухэтапного применения противомикробных препаратов путем перехода с парентерального на пероральный путь введения в как можно более короткие сроки и с учетом клинического состояния ребенка [21]. Такой подход значительно уменьшает длительность парентерального введения антимикробного препарата, что способствует снижению стоимости лечения, сокращению сроков пребывания пациента в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности лечения [22, 23].

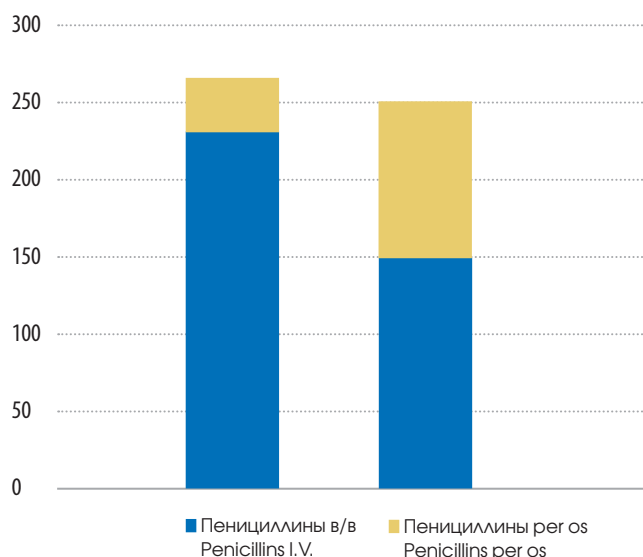
В качестве основных средств стартовой терапии в неонатологии рекомендуется использовать аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), защищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавулановую кислоту), а также аминогликозиды (гентамицин). Учитывая способность амоксициллина разрушаться β-лактамазами, которые могут продуцировать различные микроорганизмы, мы широко применяем препараты амоксициллина/клавулановой кислоты — как для парентерального, так и для энтерального введения. У новорожденных и детей раннего возраста наиболее частый способ введения антибиотиков — внутривенный. Следует отметить высокий риск развития таких осложнений, как воздушная эмболия, экстравазация раствора, воспалительный процесс, в частности тромбоз сосудов. Внутривенный путь введения антимикробного препарата используется в том случае, если необходимо экстренное лечение заболевания в тяжелой прогрессирующей форме, когда требуется быстрое достижение высоких концентраций лекарственного средства в тканях; при наличии противопоказаний для энтерального вскармливания; при отсутствии медикамента в форме для внутреннего приема. Индивидуальный подход и оценка рисков позволили нам все шире использовать антибиотики, предназначенные для введения per os: амоксициллин/клавулановую кислоту (сироп), солютабы. В 2019 году среди всех антибактериальных средств пенициллинового ряда препараты для энтерального применения составляли 15%, в 2020-м их доля повысилась до 34% (рис. 1). Безусловно, в неонатологической практике и у детей первого года жизни оральное введение антибиотиков имеет много ограничений. Так, этот способ неприемлем у недоношенных, особенно у новорожденных с экстремально низкой массой при рождении (менее 1 000 г), а также в случаях, когда ребенок находится в критическом состоянии (шок, гиповолемия, декомпенсированный ацидоз, гипоксия, потребность проведения искусственной вентиляции легких в «жестких режимах»). Тем не менее младенцам, находящимся на грудном вскармливании или получающим молочные смеси, при локализованных формах инфекционно-воспалительных заболеваний можно назначать пероральное введение тех антибактериальных

Литература/References

- Lucia Hug D.S., You D. Levels & trends in child mortality. UNICEF; 2017. Cited 2019 Oct. 10.
- Puopolo K.M., Benitz W.E., Zaoutis T.E. Management of neonates born at «34 6/7 weeks» gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018; 142 (6): e20182896.
- Shane A.L., Sánchez P.J., Stoll B.J. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017; 390 (10104): 1770–80.
- Klingenberg C., Kornelisse R.F., Buonocore G. et al. Culture-negative earlyonset neonatal sepsis: at the crossroad between

Рисунок 1. Количество детей, получавших антибиотики пенициллинового ряда, в том числе полусинтетические пенициллины (в/в и per os)

Figure 1. The number of children received penicillin antibiotics, including semi-synthetic penicillins (I. V. and per os)



средств, которые наиболее эффективны при приеме именно таким методом. В этом случае катетеризация вены и внутривенный способ введения антибактериального препарата должны быть чем-то серьезно обоснованы.

Такой подход к назначению и длительности АБТ позволил существенно снизить средний койко-день в отделении с 13,5 в 2012 до 9,7 в 2020 году.

Выводы

Антибиотики являются основными лекарственными средствами, и следует ожидать, что их использование будет оставаться высоким у новорожденных, особенно у недоношенных детей, но ненужное воздействие антибактериальных препаратов должно быть сведено к минимуму из-за значительного риска побочных эффектов. Тщательный анализ обоснованности назначения, эффективности того или иного антибактериального медикамента, длительности курса и способа введения антимикробных препаратов младенцам помогает выявить слабые места в практике их применения и позволяет составить индивидуальный план лечения для каждого пациента

efficient sepsis care and antimicrobial stewardship. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 285.

- Cotten C.M., Taylor S., Stoll B. et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 58–66.
- Kuppala V.S., Meinen-Derr J., Morrow A.L., Schibler K.R. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J. Pediatr.* 2011; 159 (5): 720–5.

7. Ting J.Y., Synnes A., Roberts A. et al. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr.* 2016; 170 (12): 1181–7.
8. Esaiassen E., Fjalstad J.W., Juvet L.K. et al. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2017; 72 (7): 1858–70.
9. Gasparri A.J., Crofts T.S., Gibson M.K. et al. Antibiotic perturbation of the preterm infant gut microbiome and resistome. *Gut Microbes* 2016; 7 (5): 443–9.
10. Langdon A., Crook N., Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genome Med.* 2016; 8 (1): 39.
11. Bertini G., Elia S., Ceciari F., Dani C. Reduction of catheter-related bloodstream infections in preterm infants by the use of catheters with the AgION antimicrobial system. *Early Hum. Dev.* 2013; 89 (1): 21–5.
12. Walker S., Datta A., Massoumi R.L. et al. Antibiotic stewardship in the newborn surgical patient: a quality improvement project in the neonatal intensive care unit. *Surgery* 2017; 162 (6): 1295–303.
13. World Health Organization. Infection prevention and control [cited 2019 May 31]. Available from: <https://www.who.int/gpsc/ipc/en/>.
14. Baur D., Gladstone B.P., Burkert F. et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17 (9): 990–1001.
15. Broadfoot M. A delicate balance. *Science* 2018; 360 (6384): 18–20.
16. Achten N.B., Klingenberg C., Benitz W.E. et al. Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019; 173 (11): 1032–40.
17. Astorga M.C., Piscitello K.J., Menda N. et al. Antibiotic stewardship in the neonatal intensive care unit: effects of an automatic 48-hour antibiotic stop order on antibiotic use. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2019; 8 (4): 310–6.
18. Lu C., Liu Q., Yuan H., Wang L. Implementation of the smart use of antibiotics program to reduce unnecessary antibiotic use in a neonatal ICU: a prospective interrupted time-series study in a developing country. *Crit. Care Med.* 2019; 47 (1): e1–7.
19. Cantey J.B., Wozniak P.S., Pruszyński J.E., Sánchez P.J. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16 (10): 1178–84.
20. Norwegian Neonatal Network database (NNK). Nasjonalt Servicemiljø for medisinske kvalitetsregistre. Cited 2019 Aug. 27. Available from: <http://www.kvalitetsregistre.no/resultater/skade-og-intensivbehandling/norsk-nyfoedtmedisinsk-kvalitetsregister/>.
21. Bhat R., Custodio H., McCurley C. et al. Reducing antibiotic utilization rate in preterm infants: a quality improvement initiative. *J. Perinatol.* 2018; 38 (4): 421–9.
22. Стречунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов. Клиническая фармакология и терапия 1997; 4 (6): 15–24. [Strachunsky L.S., Rozenson O.L. Step therapy: a new approach to the use of antibacterial drugs. *Clinical Pharmacology and Therapy* 1997; 4 (6): 15–24. (In Russ.)].
23. Белобородова Н.В., Прошин В.А., Куликова Л.А. Ступенчатая терапия: перспективный антибактериальный режим в педиатрии. Лечащий врач 2010; 10: 1–3. [Beloborodova N.V., Proshin V.A., Kulikova L.A. Step therapy: a promising antibacterial regimen in pediatrics. *Attending Physician* 2010; 10: 1–3. (In Russ.)].

Вклад авторов. И.И. Рюмина: разработка исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи; В.В. Зубков, И.В. Орловская: научное редактирование.

Authors contributions. I.I. Ryumina: research development, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the data obtained, paper writing; V.V. Zubkov, I.V. Orlovskaya: scientific editing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 18.02.2021.

Принята к публикации: 28.03.2021.

Article received: 18.02.2021.

Accepted for publication: 28.03.2021.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-1831-887X.

Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства РФ; заведующий кафедрой неонатологии НМИЦ АГП; профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей ФГАУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства РФ (Сеченовский университет). Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика

Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44.

E-mail: info@oparina4.ru. ORCID: 0000-0001-8366-5208.

Орловская Ирина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая по клинической работе (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей) Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION

Ryumina Irina Ivanovna, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants at the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru. ORCID: 0000-0003-1831-887X.

Zubkov Viktor Vasilievich, PhD, Professor, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Head of the Department of Neonatology of the Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Neonatology, Institute of Children's Health, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru. ORCID: 0000-0001-8366-5208.

Orlovskaya Irina Vladimirovna, PhD, Senior staff scientist, Head of Clinical Work (Department of Pathology of Newborn and Premature Babies) of the Institute of Neonatology and Pediatrics of the «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.