



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2020 | № 3

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «Группа Ремедиум»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Шеф-редактор: Александр Хитров
e-mail: khitrov@remedium.ru

Ответственный за выпуск: Наталья Шпынова

Редакторы: Людмила Головина, Ксения
Кириллова, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Мария Манзюк, Сергей Палилов,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

Марина Ткачева, Андрей Качалин,
podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, г. Москва,
ул. Бакунинская, 71, стр. 10
e-mail: remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «Группа Ремедиум»: www.remedium.ru

Сайт журнала: www.med-sovet.pro

Издание зарегистрировано в Федеральной
службе по надзору в сфере массовых
коммуникаций, связи и охраны культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы
не обязательно отражают точку зрения редак-
ции, исключительные (имущественные) права с
момента получения материалов принадлежат
редакции. Любое воспроизведение материалов
допускается с указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности за содер-
жание рекламных материалов.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»

Адрес типографии: Москва, ул. Новолесная, 5.

Дата выхода в свет 31 марта 2020 г.

Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 21 выпуск в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей пу-
тем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной
аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер по-
священ одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийско-
му конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушер-
ство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия,
Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал
публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам раз-
личных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным ис-
следованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических
случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.
Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов.
В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Фе-
дерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партне-
рами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со спе-
циалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки,
Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редак-
цию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публи-
куются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	Педиатрия	28.02.2020
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№2	Неврология/ревматология	28.02.2020
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№3	Акушерство и гинекология	30.03.2020
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№4	Терапия	30.05.2020
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№5	Гастроэнтерология	30.05.2020
	Гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	
№6	Оториноларингология	30.05.2020
	Гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	
№7	Эндокринология	30.05.2020
	Гл. ред. вып. Шестакова Марина Владимировна	
№8	Неврология/ревматология	30.06.2020
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№9	Онкология	30.06.2020
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№10	Педиатрия	30.06.2020
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№11	Поликлиника	30.07.2020
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	
№12	Дерматология	30.09.2020
	Гл. ред. вып. Жукова Ольга Владимировна	
№13	Акушерство и гинекология	30.09.2020
	Гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	
№14	Кардиология	30.09.2020
	Гл. ред. вып. Напалков Дмитрий Александрович	
№15	Гастроэнтерология	30.09.2020
	Гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	
№16	Оториноларингология	30.10.2020
	Гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	
№17	Пульмонология	30.10.2020
	Гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	
№18	Педиатрия	30.10.2020
	Гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	
№19	Неврология/ревматология	30.11.2020
	Гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	
№20	Онкология	30.11.2020
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	
№21	Поликлиника	30.12.2020
	Гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	



Founder and publisher:
Remedium Group LLC

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS,
Dr. of Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov
e-mail: khitrov@remedium.ru

Responsible to sign-off: Natalya Shpynova
Editorial team: Lyudmila Golovina, Ksenia Kirillova, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Mariya Manzyuk, Sergey Palilov,
Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

Marina Tkacheva, Andrey Kachalin,
podpiska@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler©

Address of the founder and editorial office:

Bakuninskaya St, 71/10,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

TeL/fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of Remedium Group LLC: www.remedium.ru

Website of the journal: www.med-sovet.pro

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media
No.ФC77-30814 of December 26, 2007
Catalogue Press of Russia – subscription
index 88144.

Russian Post Catalog – subscription
index П5802

Included in the List of the Leading Peer-
Reviewed Journals of the Higher Attestation
Commission of the Russian Federation. Author's
materials are those of the author(s) and do not
necessarily reflect the opinion of the editorial
office, exclusive (property) rights belong to the
editorial office from the date of receipt of mate-
rials. Any reproduction of materials is allowed
with reference to the magazine.

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Any reproduction of materials is allowed with
reference to the magazine

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya,
Moscow.

The Issue was sent to the printer on Marth 31, 2020.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of
Circulation Audit ABC

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 21 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists. The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

№1	Pediatrics	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№2	Neurology/Rheumatology	28.02.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№3	Obstetrics and Gynecology	30.03.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№4	Therapy	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№5	Gastroenterology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Igor' V. Mayev</i>	
№6	Otorhinolaryngology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	
№7	Endocrinology	30.05.2020
	<i>Issue chief editor Marina V. Shestakova</i>	
№8	Neurology/Rheumatology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№9	Oncology	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№10	Pediatrics	30.06.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№11	Polyclinic	30.07.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	
№12	Dermatology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	
№13	Obstetrics and Gynecology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	
№14	Cardiology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Dmitriy A. Napalkov</i>	
№15	Gastroenterology	30.09.2020
	<i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	
№16	Otorhinolaryngology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	
№17	Pulmonology	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Sergey N. Avdeyev</i>	
№18	Pediatrics	30.10.2020
	<i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	
№19	Neurology/Rheumatology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	
№20	Oncology	30.11.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	
№21	Polyclinic	30.12.2020
	<i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	



Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., профессор, Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялков А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гараченко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*педиатрия*)

Гнусев С.Ф., д.м.н., профессор, Тверской государственный медицинский университет (Тверь, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, Многопрофильная клиника РЕАВИЗ (Самара, Россия) (*онкология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Меркулова Е.П., д.м.н., Белорусская медицинская академия последипломного образования (Минск, Республика Беларусь) (*оториноларингология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Мишушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свиштукин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сушков С.А., к.м.н., доцент, Витебский государственный медицинский университет (Витебск, Беларусь) (*хирургия*)

Сания Колачек (Sanja Kolacek; Kolaček, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Франческо Савино (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI Цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)

Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editorial review board:

S.N. Avdeev, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alekseeva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. of Sci. (Med.), Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

B.M. Blokhin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandenplas, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. VizeI, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vjalkova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., The Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

E.S. Gasilina, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Pediatrics*)

S.F. Gnusayev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tver State Medical University (Tver, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

I.N. Zakharova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

N.I. Il'ina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

A.T. Kamilova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

I.A. Koroleva, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

A.I. Kryukov, Dr. of Sci., Prof., Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. of NAS RK, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.V. Maev, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Mel'nikova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

E.P. Merkulova, Dr. of Sci. (Med.), Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk, Republic of Belarus) (*Otorhinolaryngology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhlin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), The Almazov National Medical Research Centre (Saint-Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.A. Parfenov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

A.P. Rachin, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.V. Salukhov, Dr. of Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint-Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

V.M. Svislitskiy, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

E.V. Shlyakhto, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Director General, Almazov National Medical Research Center (St. Petersburg, Russia) (Saint Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

G.T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

S.A. Sushkou, MD, PhD of Sci. (Med.), assistant-prof., Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Беларусь) (*Surgery*)

Sanja Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. of Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

T.E. Taranushenko, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), assistant-prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and pharmacy center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

Francesco Savino, д.м.н., профессор, University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.G. Khil'kevich, Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

I.S. Yavelov, Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)

Главный редактор номера:

Сухих Геннадий Тихонович, академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)



Редколлегия номера «Акушерство и гинекология»

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Российский научный центр рентгенодиагностики (Москва, Россия) (*гинекология*)

Воронов Д.А., д.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*восстановительная медицина*)

Долгушина Н.В., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Драпкина Ю.С., аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Дурина Э.Р., к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Козаченко А.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Назарова Н.М., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Приходько А.М., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Сметник А.А., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Сыркашева А.Г., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Тетруашвили Н.К., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Юренева С.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Editor in Chief of the Issue:

Gennadiy T. Sukhikh, Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)



Editorial Board of the journal *Akusherstvo i Ginekologiya* = *Obstetrics and Gynecology*

Apolikina I.A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.A. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Ashrafyan L.A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Russian Scientific Center of Roentgenology & Radiology (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Voronov D.A., Dr. of Sci. (Med.), Assistant Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Goncharova O.V., Dr. of Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Restorative medicine*)

Dolgushina N.V., Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Drapkina Yu.S., a postgraduate student, National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynaecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Durinyan E.R., Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Kozachenko A.V., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Nazarova N.M., Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Prilepskaya V.N., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Worker of Science of RF, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Prikhod'ko A.M., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Serov V.N., Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

Smetnik A.A., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Syrkasheva A.G., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Tetrushvili N.K., Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Khashukoeva A.Z., Dr. of Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Khilkevich E.G., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.A. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynaecology*)

Yureneva S.V., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

Содержание

Обзоры

- Г.Б. Дикке**
Элементарная метаболомика и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмии в период беременности 10
- Н.М. Назарова, М.Е. Некрасова, Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова**
Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы) 17

Клиническое наблюдение

- И.И. Куценко, И.О. Боровиков, Х.И. Горринг, А.С. Магай, А.А. Горбулина**
Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени .. 25
- И.В. Кузнецова, Н.Х. Хаджиева**
Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла 32
- З.С. Зайдиева, М.К. Меджидова**
Особенности микробиоты влагалища и пути коррекции ее нарушений при доношенной беременности 38

Клиническая лекция

- А.В. Соловьева, К.С. Ермоленко**
Запоры у беременных. Подходы к терапии 44
- Е.Н. Карева, Т.Е. Самойлова**
Миома матки: новые и перспективные варианты медикаментозного лечения 49

Контрацепция

- А.З. Хашукоева, С.А. Хлынова, С.Б. Керчелаева, М.В. Бурденко**
Гормональное контрацептивное кольцо – современный метод пролонгированной контрацепции. 61

Беременность и роды

- М.А. Виноградова, Т.В. Кирсанова, Д.С. Серебрянская**
Возможности оптимизации подготовки к беременности при наличии состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией .. 68
- Е.С. Полушкина, Р.Г. Шмаков**
Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. 74
- О.И. Лисицына, Е.Г. Хилькевич**
Дифференцированный подход к микронутриентному сопровождению планирующих, беременных и кормящих женщин 78
- А.Ю. Романов, Е.Е. Солдатова, А.Р. Гаджиева, М.И. Кесова**
Профилактика железодефицитной анемии при беременности и лактации 85
- А.М. Приходько, А.Ю. Романов, О.В. Тысячный, М.Д. Гапаева, О.Р. Баев**
Современные принципы кардиотокографии в родах. . 90

Инфекции

- А.С. Духанин**
Взаимоотношение референтного и воспроизведенных препаратов на основе флуконазола 98
- Э.Р. Довлетханова, П.Р. Абакарова**
Современные возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий 107

Репродуктивное здоровье и ВРТ

- И.О. Боровиков, И.И. Куценко, В.П. Булгакова, Э.Р. Рубинина, Х.И. Горринг, В.А. Воронов**
Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки 115
- С.И. Гамидов, Т.В. Шатылко, К.И. Ли, Н.Г. Гасанов**
Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка 122

Пре- и постменопауза

- Л.Ю. Карахалис, Ю.С. Пономарева, Н.С. Иванцев**
Коррекция вагинальной микробиоты у пациенток раннего и позднего периода перехода в менопаузу 130
- И.А. Шафиева, С.В. Булгакова, Е.В. Василькова, А.В. Шафиева**
Влияние эстроген-гестагенной терапии на минеральную костную плотность, состояние тканей пародонтального комплекса, клинические проявления суставного синдрома у женщин в постменопаузе 139

Практика

- С.В. Баринев, А.А. Белинина, О.В. Колядо, И.В. Молчанова, А.А. Шкрет, С.С. Степанов**
Предикторы невынашивания при многоплодной беременности. 144
- О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Д.Е. Фролова, Н.П. Лапочкина, О.А. Лиманова**
О противовирусных эффектах витамина D 152
- Э.Ф. Хамидуллина, Л.Ю. Давидян**
Особенности течения беременности у женщин с миомой матки и гипергомоцистеинемией. 160
- А.Е. Митичкин, Ю.Э. Доброхотова, Н.Ю. Иванников, В.И. Димитрова, О.А. Слюсарева, С.А. Хлынова, В.А. Любешкина, А.Т. Таалайбекова**
Профилактика гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде у родильниц высокого риска. 164
- Е.И. Кравцова, И.И. Куценко, Л.А. Холина, Г.А. Аникина**
Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени 170

Content

Reviews

- G.B. Dikke**
 Elementary metabolomics and affordable tools for screening, diagnosis and treating hypomagnesemia in pregnancy 10
- N.M. Nazarova, M.E. Nekrasova, E.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova**
 Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review) 17

Clinical observation

- I.I. Kutsenko, I.O. Borovikov, H.I. Goring, A.S. Magay, A.A. Gorbulina**
 Experience of clinical use of diindolylmethane in the treatment of HPV-associated low-grade cervical lesions 25
- I.V. Kuznetsova, N.Kh. Khadzhieva**
 Use of biologically active food supplements for menstrual disorders 32
- Z.S. Zaydiyeva, M.K. Medzhidova**
 Features of the vaginal microbiota and ways of correction of its disorders in case of full-term pregnancy 38

Clinical lecture

- A.V. Solovyeva, K.S. Ermolenko**
 Constipation in pregnancy. Approaches to the treatment 44
- E.N. Kareva, T.E. Samoylova**
 Uterine myoma: new and perspective options for medicinal treatment 49

Contraception

- A.Z. Khashukoeva, S.A. Khlynova, S.B. Kerchelaeva, M.V. Burdenko**
 Vaginal hormonal ring: a modern method for prolonged contraception 61

Pregnancy and childbirth

- M.A. Vinogradova, T.V. Kirsanova, D.S. Serebriyskaya**
 Possibilities of optimization of pregnancy preparation in the presence of conditions accompanied by endothelial dysfunction 68
- E.S. Polushkina, R.G. Shmakov**
 The role of dydrogesterone in habitual miscarriage ... 74
- O.I. Lisitsyna, E.G. Khilkevich**
 Differentiated approach to vitamin deficiency prevention at the stages of pregravid preparation and management of pregnancy 78
- A.Yu. Romanov, E.E. Soldatova, A.R. Gadzhieva, M.I. Kesova**
 Prevention of iron deficiency anemia in pregnancy and lactation 85
- A.M. Prikhodko, A.Yu. Romanov, O.V. Tsyachnyy, M.D. Gapaeva, O.R. Baev**
 Modern principles of cardiotocography in childbirth .. 90

Infections

- A.S. Dukhanin**
 Correlation of reference and generic fluconazole-based drugs 98
- E.R. Dovletkhanova, P.R. Abakarova**
 HPV-associated genital diseases: current diagnosis and treatment options 107

Reproductive health and ART

- I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, V.P. Bulgakova, E.R. Rubinina, H.I. Goring, V.A. Voronov**
 Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience 115
- S.I. Gamidov, T.V. Shatylo, K.I. Li, N.G. Gasanov**
 The role of antioxidant molecules in the treatment of male infertility and the preparation of a man for conception 122

Pre- and postmenopausal

- L.Yu. Karakhalis, Y.S. Ponomareva, N.S. Ivantsiv**
 Correction of vaginal microbiota in patients in early and late transition to menopause 130
- I.A. Shafieva, S.V. Bulgakova, E.V. Vasilkova, A.V. Shafieva**
 The influence of HRT on bone mineral density, condition of parodontal complex tissue, clinical implications of articulated syndrome in postmenopausal women ... 139

Practice

- S.V. Barinov, A.A. Belinina, O.V. Koliado, I.V. Molchanova, A.A. Shkret, S.S. Stepanov**
 The predictors of preterm labour in patients with multiple pregnancy 144
- O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, D.E. Frolova, N.P. Lapochkina, O.A. Limanova**
 About antiviral effects of vitamin D 152
- E.F. Khamidullina, L.Yu. Davidyan**
 Features of the content of homocysteine and thyroid hormones in pregnant women with uterine myoma .. 160
- A.E. Mitichkin, Y.E. Dobrokhotova, N.Yu. Ivannikov, V.I. Dimitrova, O.A. Slyusareva, S.A. Khlynova, V.A. Lyubeshkina, A.T. Taalaybekova**
 Prophylaxis of purulent-septic diseases of postpartum period for high-risk puerperas. 164
- E.I. Kravtsova, I.I. Kutsenko, L.A. Kholina, G.A. Anikina**
 Efficacy and immunotropic effects of proteolytic therapy in the complex treatment of patients with chronic endometritis and ascherman syndrome. 170

Элементарная метаболомика и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмии в период беременности

Г.Б. Дикке, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22м

Резюме

В статье рассмотрены вопросы восполнения дефицита магния у беременных женщин. По данным двух многоцентровых исследований, проведенных в России среди беременных женщин в 2012 и 2013 гг., магниевый дефицит был выявлен у 81% из них. В представленной статье показано, что изучение статуса магния имеет определенные ограничения и должно быть комплексным, включая оценку симптомов с помощью опросника MDQ и определение концентрации магния в крови лабораторными методами. Рассмотрено влияние дефицита магния на исходы беременности. На основании систематических обзоров рандомизированных клинических исследований у беременных женщин без дефицита магния не установлено положительное влияние добавок магния к пище для снижения частоты осложнений, и напротив, при установленном дефиците магния частота осложнений, включая гестационную гипертензию, преэклампсию, преждевременные роды, низкую массу тела новорожденного при рождении, существенно снижается. В представленной статье обсуждаются вопросы диагностики гипомagneмии и рациональной терапии препаратами магния. Проанализированы данные о биодоступности, скорости накопления, определении дозы, возможностях и целесообразности применения в комплексе с другими микронутриентами.

При диагностике дефицита магния требуется его восполнение средствами, содержащими органические соли магния в сочетании с пиридоксином в адекватных дозах. Преимущества цитрата магния для внутреннего приема по сравнению с другими солями обусловлены его высокой биодоступностью, доставкой магния внутрь клеток, полной утилизацией в цикле Кребса.

Прием витаминно-минеральных комплексов для беременных женщин не является ограничением для добавления магнийсодержащих препаратов у женщин с его дефицитом.

Ключевые слова: нутриенты, метаболом, элементный дефицит, осложнения беременности, магниевые добавки, витаминно-минеральные комплексы

Для цитирования: Дикке Г.Б. Элементарная метаболомика и доступные инструменты скрининга, диагностики и лечения гипомagneмии в период беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):10–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Elementary metabolomics and affordable tools for screening, diagnosis and treating hypomagneemia in pregnancy

Galina B. Dikke, ORCID: 0000-0001-9524-8962, e-mail: galadikke@yandex.ru

Academy of Medical Education named by F.I. Inozemtsev; 22m, Moskovsky Prospekt, Saint Petersburg, 190013, Russia

Abstract

The article addresses matters related to the replenishment of the magnesium deficiency in pregnant women. Two multicenter studies conducted in Russia in 2012 and 2013 showed that magnesium deficiency was diagnosed in 81% of pregnant women. The presented article states that the magnesium status study has some limitations and should be comprehensive, including the symptom assessment using MDQ questionnaires and the measurement of the level of magnesium in the blood by laboratory tests. This work assessed the effects of magnesium deficiency on pregnancy outcomes. The systematic reviews of randomized clinical studies in pregnant women without magnesium deficiency did not detect the positive effect of magnesium supplements on reduction of the incidence of complications, and, on the contrary, if the magnesium deficiency is diagnosed, the frequency of complications, including gestational hypertension, preeclampsia, premature birth, low birth weight has been significantly reduced. The article discusses the issues of hypomagneemia diagnosis and rational therapy with magnesium supplements and provides the analysis of the data on bioavailability, accumulation rate, dose determination, possibilities and feasibility of administration combined with other micronutrients.

If the magnesium deficiency is diagnosed, it is necessary to replenish it with a combination of organic Mg-containing agents and pyridoxine at adjusted dosages. The advantages of oral magnesium citrate compared with other salts are due to its high bioavailability, delivery of magnesium to the cells, and complete utilization in the Krebs cycle.

The intake of vitamin-mineral complexes for pregnant women is not a limitation for taking additional magnesium-containing supplements in women with Mg deficiency.

Keywords: nutrients, metabolome, elemental deficiency, pregnancy complications, magnesium, nutritional supplements, vitamin-mineral complexes

For citation: Dikke G. B. Elementary metabolomics and affordable tools for screening, diagnosis and treating hypomagneemia in pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):10–16. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-10-16.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболизм, представляющий собой многоступенчатый процесс обмена веществ, зависит от активности ферментов, кофакторами которых являются витамины и микроэлементы. Дисбаланс элементного гомеостаза приводит к нарушению метаболизма и целому ряду неблагоприятных последствий для организма. Метаболом – это полный набор метаболитов [1].

В 2007 г. команда исследователей Университета Альберта (Канада), возглавляемая Дэвидом Уишартом (D.S. Wishart), работавшая над программой «Метаболом человека», завершила первую версию базы данных, содержащую информацию о 2500 метаболитах человека, 1200 лекарственных средств и 3500 пищевых веществ [2].

Такие элементы, как витамины и минералы, необходимы в небольших количествах в ежедневном рационе (от 50 мкг до 18 мг в день) для правильного роста, развития и протекания физиологических функций организма. Среди элементов, которые не могут быть синтезированы в организме человека и должны поступать с пищей, наибольшее значение имеют: железо, кальций, магний, селен и некоторые другие [3].

ЭЛЕМЕНТНАЯ МЕТАБОЛОМИКА И БЕРЕМЕННОСТЬ

Минералонутриенты играют ключевую роль в исходах беременности, при этом aberrантное «микронутритивное», характеризующееся дефицитом калия, кальция, магния, селена и цинка, связано с гестационными осложнениями и плохими перинатальными исходами, такими как гестационный сахарный диабет, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, преждевременные роды [4, 5].

Гестационные расстройства могут приводить к долгосрочным неблагоприятным последствиям для здоровья как матери, так и ребенка. Эти наблюдения послужили основой концепции, популяризированной Дэвидом Баркером (Barker DJ., 1986), известной как «фетальное программирование», который показал, что целый ряд процессов, действующих во время беременности и в период младенчества, определяют здоровье ребенка и риск заболеваний в будущем [6].

Недавние исследования, проведенные в некоторых развитых и относительно богатых странах европейского региона, показывают, что низкое потребление витаминов А, D, С и фолиевой кислоты представляет риск антенатальных нарушений [7]. Дефицит йода в питании остается эндемичным. В мире 36,1% населения не получают йод с пищей в достаточном количестве, в Европе – 56,9. Более 30% населения мира страдают от анемии, связанной с дефицитом железа. Среднее ежедневное потребление кальция в мире составляет около 400 мг/день, что в 2 раза меньше нижней границы рекомендованной суточной дозы¹.

Недостаточность магния среди населения занимает одну из лидирующих позиций. По последним данным, примерно у 10–30% населения развитых стран наблюдается дефицит магния (на уровне <0,80 ммоль/л), у 50% – больных сердечно-сосудистыми заболеваниями и у 75% – сахарным диабетом 2-го типа [8].

Суточная потребность в магнии для взрослых составляет 310–420 мг (5 мг на 1 кг веса), при этом реальное поступление магния в организм с пищей – в 2 раза ниже необходимого [5, 9]. Такое положение объясняется, во-первых, низким потреблением овощей и фруктов (целевой показатель ВОЗ составляет не менее 400 г на человека в день в течение всего года) [7], во-вторых, составом продуктов. Содержание минеральных веществ в них снизилось на 80–90% за последние 100 лет, что отражает наблюдаемое истощение почвы минералами, включая магний, в связи с интенсификацией сельскохозяйственного производства [10]. Технологии обработки сельхозпродуктов, такие как отбеливание зерна и консервирование овощей, могут привести к потере еще 80% [11]. Эта потеря содержания минералов в «здоровой» пище усугубляется историческим ростом потребления обработанных пищевых продуктов, которое, как было показано, препятствует их усвоению и вносит вклад в текущее состояние пищевого дефицита.

Поглощение магния в желудочно-кишечном тракте приблизительно составляет 30–40% от потребления. На всасывание магния влияет содержание кальция и витамина D, и оно снижается при определенных желудочно-кишечных заболеваниях, таких как целиакия, болезнь Крона и язвенный колит. Кроме того, экскреция увеличивается в условиях почечной недостаточности или регулярном потреблении алкоголя. Абсорбция также подавляется некоторыми лекарственными средствами, такими как ингибиторы протонного насоса и диуретики [1].

Учитывая роль магния в транспорте кальция и калия, передаче сигналов клетками, энергетическом обмене, стабильности генома, репарации и репликации ДНК [12], неудивительно, что гипомагниемия в настоящее время связана со многими заболеваниями, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, остеопороз и некоторые неврологические расстройства.

Беременным требуется в полтора раза больше магния в сутки, чем небеременным женщинам по причине повышенного выведения магния почками, а также роста и развития плода [13]. Поэтому проблема дефицита магния у данной популяционной группы является наиболее острой. Это доказывается широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями. Так, по данным двух многоцентровых исследований, проведенных в России среди беременных женщин в 2012 г. (MAGIC, $n = 1130$) и в 2013 г. (MAGIC 2, $n = 2117$), магниевый дефицит был выявлен у 81,2 и 80,9% из них соответственно [9, 14].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Выявление дефицита магния имеет определенные ограничения. Это связано с тем, что в крови обнаружива-

¹ Дефицит микроэлементов. Железодефицитная анемия. ВОЗ, 2017. Режим доступа: <https://www.who.int/nutrition/topics/ida/ru/>

ется только 0,8% магния (в сыворотке крови – 0,3%, в эритроцитах – 0,5%), а типичная концентрация сывороточного магния составляет всего 0,65–1,0 ммоль/л. В основном магний распределяется в мягких тканях (19%), мышцах (27%) и костях (53%). До одной трети магния, содержащегося в костях и других тканях, является обменным, то есть при уменьшении магния в организме для удовлетворения его потребностей магний поступает в кровь из тканей, что может сопровождаться появлением клинической симптоматики при сохранении нормального уровня в сыворотке крови [8]. Однако недостаточность магния не имеет идентифицируемых специфических клинических проявлений.

Ранние признаки магниевой недостаточности могут включать потерю аппетита, тошноту и рвоту, слабость и быструю утомляемость, лабильность настроения и нарушение сна. По мере усугубления дефицита магния появляются онемение и покалывание конечностей, сокращения мышц и судороги, тревожность и депрессия. Тяжелая гипомagneмия обычно сопровождается дисбалансом других электролитов, таких как кальций и/или калий, и вызывает тетанию, сердечную аритмию, артериальную гипертензию, выпадение волос и ломкость ногтей, остеопению [15].

Концентрация магния в сыворотке может постепенно снижаться в течение периода до 4 месяцев, прежде чем симптомы дефицита станут очевидными вследствие временной компенсации за счет утилизации магния из депо. К тому времени, когда латентный дефицит магния распознается на основе лабораторного определения его концентрации в сыворотке крови, дефицит может быть уже умеренным или тяжелым.

Другим фактором расхождения является варьирование эталонных (референсных) значений сывороточного магния. В настоящее время в большинстве стран нижний контрольный предел общего сывороточного магния для взрослых составляет 0,66 ммоль/л, кроме того, значение 0,75 часто используется в исследованиях [16–18]. Возрастные нормы магния в сыворотке крови широко варьируют для лиц 20–60 лет и составляют от 0,66 до 1,07 ммоль/л. Несколько недавних публикаций, основанных на эпидемиологическом подходе, предложили в качестве оптимального порогового значения гипомagneмии показатель, равный 0,8 ммоль/л [8, 18, 19].

Более надежным методом считают определение общего уровня магния в эритроцитах (дефицит магния может быть установлен при его содержании <1,65 ммоль/л) [11]. Информативен магниевый тест Торена, при котором с мочой выделяется не менее 70% магния (280 мг) в течение 16 ч после внутривенного введения в течение часа сульфата магния в дозе 360–480 мг [11]. Другие методы (определение магния в мононуклеарных клетках, мышцах, костях, соотношение ионизированного магния к общему) малодоступны, недостаточно информативны и не нашли клинического применения. В настоящее время оценка электрокардиограмм (ЭКГ) служит диагностическим инструментом для контроля дефицита магния на основании таких критери-

ев, как расширение интервала QT, увеличение продолжительности комплекса QRS, депрессия сегмента ST, экстрасистолия и повышенная частота сердечных сокращений [20].

Отсутствие стандартизированных лабораторных тестов, которые бы точно отражали содержание магния в организме, остается одной из нерешенных проблем и способствует относительной «анонимности» дефицита магния и его высокой распространенности. В связи с этим актуальными становятся клинические инструменты скрининга, способные установить недостаточность этого элемента, особенно в период прегравидарной подготовки и во время беременности.

В зарубежных исследованиях используются анкеты для оценки потребления витаминов и микроэлементов в пищевых продуктах. Наиболее востребованный из них «Национальный опросник по вопросам здоровья и питания» (NHANES – FQ) представляет собой полуколичественный тест, который содержит 139 вопросов, предназначенных для измерения потребления макро- и микроэлементов по всем направлениям. Хотя этот опросник является всеобъемлющим, он не оценивает потребление магния и требует большого количества времени [21].

Предложен вариант оценки на основании выявления факторов риска [13]. Среди них такие, как употребление в пищу обработанных продуктов, прием диуретиков или антацидов, наличие судорог ног и таких заболеваний, как сахарный диабет, болезни сердца и метаболический синдром. Эти факторы риска были отнесены к основным. Выделены также дополнительные – употребление большого количества кофе, алкоголя, белка, длительное использование гормональных контрацептивов, антибиотиков, расстройство сна, фибромиалгии, хроническая усталость, ИМТ >30 и остеопороз. Присутствие двух из перечисленных основных факторов риска или одного основного и двух дополнительных указывает на высокий риск гипомagneмии и является основанием для ее подтверждения другими методами.

Известен опросник для установления дефицита магния, разработанный РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО (Франция) [22].

В российских исследованиях использовался валидированный опросник MDQ (Magnesium Deficiency Questionnaire), содержащий 63 вопроса, с показателями чувствительности 76,9% и специфичности 81,2% при количестве набранных баллов ≥30 [9, 14]. Данный опросник позволяет также оценить степень недостаточности магния (≥51 балл – высокий дефицит магния; 30–50 баллов – средней степени; 0–29 баллов – отсутствует). В 2012 г. в России было проведено исследование MAGIC с использованием опросника MDQ, в которое были включены 1130 беременных женщин старше 18 лет (в любом триместре беременности). Уровень магния в крови на первом визите определяли у 238 пациенток изучаемой группы. Дефицит магния в плазме крови (0,7 ммоль/л и меньше) был выявлен у 121 из них (50,8%) [14]. Распространенность дефицита магния у беременных по

результатам анкетирования составила 78,7% (889/1130). Как отмечают исследователи, критерии диагностики должны быть комплексными, поскольку отсутствие симптомов или нормальный уровень магния в крови не исключают его дефицит [9].

Столь высокий дефицит магния у беременных женщин объясняется тем, что беременность сопровождается прогрессирующим снижением уровня магния, как в сыворотке крови, так и в тканях, в связи с высоким его потреблением на пластические и энергетические процессы и повышением ренальной экскреции почти на 25% [8]. Такой «физиологический» дефицит магния во время беременности в отсутствие адекватной нутриентной дотации может повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов вследствие повышения контрактильной активности миометрия, преэклампсии, гестационного диабета, приводить к задержке роста плода, рождению детей с низкой массой тела, что было показано многочисленными исследованиями [4, 23–25].

ОСОБЕННОСТИ ВОСПОЛНЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МАГНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Микронутриенты, которым уделяется больше всего внимания во время беременности и которые обычно предоставляются в качестве пищевых добавок, включают витамины А, D, Е, фолиевую кислоту, B_{12} , B_6 и С, железо, цинк, йод, медь и селен. Некоторые важные питательные вещества, такие как кальций, магний и фосфор, считаются «макро» минералами, потому что они требуются в количествах, превышающих следовые. Магний называют «критическим минералом» в организме человека, поскольку он регулирует активность трех сотен ферментов, охватывающих около 80% известных метаболических функций, и необходим для таких фундаментальных процессов, как производство энергии и синтез нуклеиновых кислот [26].

Однако если роль магния в течение физиологической беременности и развитии плода несомненна, то роль препаратов магния во время беременности для снижения частоты осложнений все еще недостаточно изучена. В кокрейновском отчете были рассмотрены 10 РКИ с участием 9090 женщин. При этом некоторые из этих исследований показали положительный эффект, но были классифицированы как «исследования низкого качества» [27]. Эксперты отмечают ряд недостатков РКИ данного обзора, при этом наиболее важным представляются ошибки рандомизации – включение в группы исследования лиц с неизвестным магниевым статусом и с разным гестационным сроком, применение препаратов, содержащих низкие дозы магния (127–280 мг) и его неорганические или органические соли. В некоторых исследованиях использовались витаминно-минеральные добавки с небольшой дозой магния (100 мг) в контрольной группе. Тем не менее среди пациенток, принимавших пищевые добавки магния, авторами отмечено снижение таких осложнений, как преждевременные роды (ОР = 0,76; 95% ДИ: 0,54–

1,07), преэклампсия (ОР = 0,87; 95% ДИ: 0,58–1,32), необходимость в госпитализации во время беременности (ОР = 0,65; 95% ДИ: 0,4–0,86), рождение детей с оценкой по Апгар менее 7 баллов (ОР = 0,34; 95% ДИ: 0,15–0,80), легкая гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ОР = 0,38; 95% ДИ: 0,15–0,98). Общий вывод, сделанный в обзоре Rylander R., состоит в том, что у женщин без дефицита магния не установлено положительное влияние добавок магния к пище для снижения частоты осложнений, и напротив: при установленном дефиците магния частота осложнений, включая гестационную гипертензию, преэклампсию, преждевременные роды, низкую массу тела при рождении, существенно снижается [27].

В обоих отечественных исследованиях MAGIC и MAGIC 2 терапия препаратами магния была назначена пациенткам с дефицитом магния (1110/1130 и 2102/2117 соответственно). Использовались комбинация цитрата либо лактата магния с пиридоксином. В большинстве случаев (87,2–92,0%) кроме магниевой терапии применялись также иные лекарственные средства и биологически активные добавки. Из биодобавок нутриентов чаще всего назначались Йодомарин (23,5–26,3%), фолиевая кислота (8,2–11,7%), Элевит пронаталь (9,7–14,6%), Витрум пренатал форте (8,9–16,4%), железосодержащие препараты (5,3–7,0%) и витамин Е (5,3–9,6%). Реже применялись другие витаминно-минеральные комплексы, включая Мультитабс перинатал, Центрум матерна, Компливит (5,9%). С учетом сопутствующей терапии количество используемых препаратов составило от 2 до 7, при этом 2–3 препарата применяли 48,6%, один препарат – 31,6% пациенток [9, 14]. Эффективность применяемой магнийсодержащей терапии у беременных женщин по результатам анкетирования в большинстве случаев была очень хорошей и хорошей (93,1 и 94,2% пациентов). Переносимость характеризовалась как очень хорошая и хорошая у 95,8 и 97,1% соответственно [9, 14].

Важным представляется вопрос: достаточно ли предоставления витаминно-минеральных комплексов для восполнения недостаточности магния у женщин с его дефицитом? Изучение состава таких добавок дает однозначный ответ на него (табл.).

Как видно из таблицы, витаминно-минеральные комплексы для беременных женщин содержат неорганические соли магния в небольших количествах. Громова О.А. указывает, что недостатками неорганических солей магния являются не только низкие всасываемость и усвоение, но и слабое включение в метаболизм и частые побочные эффекты (привкус металлов во рту, тошнота и рвота) [29].

Исследования бионакопления различных препаратов магния на крысах дали основание утверждать, что биодоступность органических солей магния почти на порядок выше, чем неорганических [30]. Так, биодоступность магния оротата составляет 4,7% против 37, 38 и 43% магния цитрата, лактата и пидолата соответственно, то есть органические соли магния значительно лучше усваиваются [31].

● **Таблица.** Содержание магния в составе витаминно-минеральных комплексов для беременных женщин (по данным реестра лекарственных средств, 2019)

● **Table.** Magnesium content in vitamin-mineral complexes for pregnant women (as shown on the drug registry, 2019)

Препарат	Общее количество витаминов и минералов	Наличие антагонистов магния (железо/ кальций)	Доза фолиевой кислоты, мкг	Содержание магния и его доза, мг
Фемибион наталкер ¹	11	–	400	–
Фемибион наталкер ²	11+2	–	400	–
Элевит пронаталь	19	+/+	800	100 ¹
Витрум пренатал форте	23	+/+	800	25 ²
Центрум матерна	20	+/+	400	100 ²
Мультитабс перинатал	20	+/+	400	75 ²
Компливит	19	+/+	100	117,6 ³

¹ в форме магния оксида, гидрофосфата тригидрата, стеарата; ² в виде магния оксида; ³ в виде магния фосфорнокислого двузамещенного.

В обзоре DiNicolantonio J.J. с соавт. приводятся результаты двух исследований. В одном плацебо-контролируемом исследовании у молодых женщин, которым добавляли 100 мг магния в день (при базовом потреблении 250 мг), было показано, что указанная доза недостаточна для положительного или даже нулевого баланса магния [12]. В другом долгосрочном исследовании продолжительностью 50 недель показано, что для поддержания положительного баланса магния требуется от 180 до 320 мг магния в день [12]. Недостаточное содержание магния в виде неорганических солей в витаминно-минеральных комплексах не позволяет рассчитывать на полноценное восполнение дефицита элемента, и в таких случаях следует рассмотреть их совместное применение с препаратами магния на основе органических солей в адекватной дозировке.

Соединения магния различаются по растворимости и, соответственно, биодоступности. Например, оксид магния практически нерастворим в воде. Цитрат магния, напротив, обладает одним из самых высоких показателей растворимости среди органических и неорганических солей магния [32]. С другой стороны, также известно, что цитрат является центральным звеном в цикле Кребса и необходим для синтеза АТФ и энергетического обмена в митохондриях (другое название цикла Кребса – цитратный цикл). При этом метаболизм цитрата предусматривает утилизацию углекислый газ и воду, что делает его идеальным переносчиком магния внутрь клеток.

Сравнительное исследование всасывания различных форм выпуска препарата – органической соли магния в сочетании с пиридоксином в ампулах для питья и в таблетках показало различную динамику всасывания и накопления магния. Так, ампульная форма Магне В₆ более эффективно поднимает уровни магния в плазме в течение 2–3 часов (+0,15 ммоль/л по сравнению с контролем, $p = 0,0001$), а таблетированная способствует более длительному удержанию повышенной концентрации магния в эритроцитах (+0,37 ммоль/л, $p = 0,005$) [33].

В ряде исследований показано, что витамин В₆ ускоряет проникновение магния внутрь клетки и необходим для его внутриклеточной кумуляции, способствует более быстрому накоплению ионов магния в различных тканях, а скорость кумуляции зависит от дозы пиридоксина, вводимой исследуемым животным [30]. Из этого следует, что для быстрого купирования тяжелых клинических проявлений магниевых дефицита терапию следует начинать с жидких форм, а затем для поддержания достигнутого статуса переходить на прием таблеток, содержащих цитрат магния, в обоих случаях – в сочетании с пиридоксином.

Выбор дозы при назначении препарата – еще один вопрос, требующий обсуждения. В исследовании Макария Д.А. с соавт. оптимальную дозу магнийсодержащих препаратов назначали 71,3% врачей, недостаточную – 15,6%, избыточную – 13,1%. При недостаточной дозе препарата восполнение дефицита магния может продлиться на неопределенное время, а при избыточной – привести к побочным реакциям [34]. Режим терапии до восполнения дефицита магния (обычно продолжительность курса составляет 1 месяц) предусматривает прием органических солей магния в суточной дозе, соответствующей 100 мг содержания двухвалентного магния (Mg^{2+}), разделенной на 2–3 приема.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных данных показал, что поступление магния с пищей не всегда достаточно для беременных женщин. Для выявления дефицита магния возможно общеклиническое обследование с выявлением микросимптомов магниевой недостаточности с применением опросника MDQ и определение содержания магния в сыворотке крови.

Показанием для назначения препаратов, содержащих магний, является установленный дефицит магния, изолированный или связанный с другими дефицитными состояниями (код по МКБ-10: E61.2 – Недостаточность магния),

что должно быть отражено в амбулаторной карте пациентки.

Препаратами выбора для долговременной профилактики и лечения дефицита магния являются лекарственные формы, содержащие органические соли магния (магния цитрат, пидолат, лактат и др.).

Преимущества выбора цитрата магния для внутреннего приема по сравнению с другими солями обусловлены его высокой биодоступностью, доставкой магния внутрь клеток, полной утилизацией в цикле Кребса.

Препараты, содержащие магний, необходимо сочетать с пиридоксином (витамин B_6), поскольку они являются

синергистами и лучше усваиваются при совместном применении.

Терапию препаратами, содержащими органические соли магния и пиридоксин, в адекватных дозах необходимо проводить до восполнения дефицита магния. Обычно продолжительность курса составляет 1 месяц.

Прием витаминно-минеральных комплексов для беременных женщин не является ограничением для добавления магний-содержащих препаратов у женщин с его дефицитом. 

Поступила / Received 14.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2020

Принята в печать / Accepted 05.03.2020

Список литературы

- McKeating D.R., Fisher J.J., Perkins A.V. Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2019;11(1):73. doi: 10.3390/nu11010073.
- Smith Y. *History of Metabolomics*. 2019. Available at: <https://www.news-medical.net/life-sciences/History-of-Metabolomics.aspx>.
- Al-Fartusie F.S., Mohssan S.N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian J Advances Chem Sci*. 2017;5(3):127–136. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318921984_Essential_Trace_Elements_and_Their_Vital_Roles_in_Human_Body.
- Dalton L.M., Ni Fhloinn D.M., Gaydazhieva G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H., Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549–557. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
- Khayat S., Fanaei H., Ghanbarzahi A. Minerals in Pregnancy and Lactation: A Review Article. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):QE01–QE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/28485.10626.
- Джобава Э.М. Фетальное программирование. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):10–15. doi: 10.18565/aig.2018.3.10-15.
- Robertson A., Tirado C., Lobstein T., Jermini M., Knai C., Jensen J.H. et al. (ред.). *Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий*. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, No 96; 2004. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0018/74421/E82161R.pdf?ua=1.
- Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A. et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr*. 2016;7(6):977–993. doi: 10.3945/an.116.012765.
- Серов В.Н., Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных. *Акушерство и гинекология*. 2014;(6):33–40. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-rasprostranennosti-deficita-magniya-u-beremennyh.html>.
- Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J*. 2016;4(2):83–91. doi: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
- Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
- DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5:e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
- Spätling L., Classen H.G., Kisters K., Liebscher U., Rylander R., Vierling W. et al. Supplementation of magnesium in pregnancy. *J Pregn Child Health*. 2017;04(01):302. doi: 10.4172/2376-127X.1000302.
- Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобава Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;11(5):25–35. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18759378>.
- Rude R.K. Magnesium. In: Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., White J.D. (eds.). *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010, pp. 527–537.
- Bertinato J., Xiao C.W., Ratnayake W.M.N., Fernandez L., Laverne C., Wood C., Swist E. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food Nutr Res*. 2015;59:25974. doi: 10.3402/fnr.v59.25974.
- Oliveira A.R.S., Cruz K.J.C., Severo J.S., Morais J.B.S., Freitas T.E.C., Araújo R.S., Marreiro D.N. Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):156–163. doi: 10.1590/1806-9282.63.02.156.
- Yu L., Zhang J., Wang L., Li S., Zhang Q., Xiao P. et al. Association between serum magnesium and blood lipids: Influence of type 2 diabetes and cen-
- tral obesity. *Br J Nutr*. 2018;120(3):250–258. doi: 10.1017/S0007114518000685.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Калачева А.Г., Юдина Н.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;(6):116–129. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/11663>.
- Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Семенов В.А. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*. 2014;54(10):63–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22481883>.
- Sukumar D., DeLuccia R., Cheung M., Ramadoss R., Ng T., Lamoureux A. Validation of a Newly Developed Food Frequency Questionnaire to Assess Dietary Intakes of Magnesium. *Nutrients*. 2019;11(11):2789. doi: 10.3390/nu11112789.
- Громова О.А., Лиманова О.А. Дефицит магния и судороги мышц у беременных: возможности терапии (клинико-фармакологическая лекция). *Гинекология*. 2014;16(2):70–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21691541>.
- Slagle P. Magnificent Magnesium. *The Way Up Newsletter*. 2001. Vol. 30. 08-15-01. Available at: <http://www.thewayup.com/newsletters/081501.htm>.
- Zarean E., Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res*. 2017;6:109. doi: 10.4103/2277-9175.213879.
- Kharb S., Bhardwaj J., Goel K., Nanda S. Nutritional Aspects of Magnesium in Fetal Growth. *Acta Scientific Nutritional Health*. 2018;2(12):03–07. Available at: <https://actascientific.com/ASN/pdf/ASN-02-0140.pdf>.
- Schwalfenberg G.K., Genuis S.J. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:4179326. doi: 10.1155/2017/4179326.
- Makrides M., Crosby D.D., Bain E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
- Rylander R. Treatment with Magnesium in Pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015;2(4):804–809. doi: 10.3934/publichealth.2015.4.804.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С. Ретроспектива фармакокинетических исследований магневых препаратов. *Трудный пациент*. 2009;(6–7):42–46. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/6456/>.
- Спасов А.А., Петров В.И., Иежица И.Н., Кравченко М.С., Харитонов М.В., Озеров А.А. Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомagneзмии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2010;(2):29–37. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14307643>.
- Барсук А.Л. Биодоступность оксида и других соединений магния при пероральном приеме (обзор). *РМЖ*. 2014;22(10):744–747. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Biodostupnosty_oksida_i_drugih_soedineniy_magniya_pri_peroralnom_prieme_%28obzor%29_1/.
- Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):69–78. Режим доступа: <http://gyn.su/article.php?what=204>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Волков А.Ю. et al. Динамика концентрации магния в крови после приема различных магнесодержащих препаратов. *Фарматека*. 2009;(10):43–47. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7541>.
- Макацария А.Д., Дикке Г.Б. Влияние дефицита магния на качество жизни женщин, использующих гормональную контрацепцию. *Медицинский совет*. 2018;(7):87–96. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-87-96.

References

- McKeating D.R., Fisher J.J., Perkins A.V. Elemental Metabolomics and Pregnancy Outcomes. *Nutrients*. 2019;11(1):73. doi: 10.3390/nu11010073.
- Smith Y. *History of Metabolomics*. 2019. Available at: <https://www.news-medical.net/life-sciences/History-of-Metabolomics.aspx>.
- Al-Fartusie F.S., Mohssan S.N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian J Advances Chem Scien*. 2017;5(3):127–136. Available at: https://www.researchgate.net/publication/318921984_Essential_Trace_Elements_and_Their_Vital_Roles_in_Human_Body.
- Dalton L.M., Ni Fhloinn D.M., Gaydadzhieva G.T., Mazurkiewicz O.M., Leeson H. Wright C.P. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016;74(9):549–557. doi: 10.1093/nutrit/nuw018.
- Khayat S., Fanaei H., Ghanbarzahi A. Minerals in Pregnancy and Lactation: A Review Article. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(9):QE01–QE05. doi: 10.7860/JCDR/2017/28485.10626.
- Dzhobava E.M. Fetal programming. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2018;3(3):10–15. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.10-15.
- Robertson A., Tirado C., Lobstein T., Jermini M., Knai C., Jensen J.H. et al. (eds.) *Food and health in Europe: a new basis for action*. WHO Regional Publications, European Series, No. 96; 2004. (In Russ.) Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74417/E82161.pdf?ua=1.
- Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A. et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come. *Adv Nutr*. 2016;7(6):977–993. doi: 10.3945/an.116.012765.
- Serov V.N., Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhobava E.M. Results of an investigation of the prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and gynecology*. 2014;6(3):33–40. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rezultaty-issledovaniya-rasprostranennosti-deficita-magniya-u-beremennyh.html>.
- Guo W., Nazim H., Liang Z., Yang D. Magnesium deficiency in plants: An urgent problem. *Crop J*. 2016;4(2):83–91. doi: 10.1016/j.cj.2015.11.003.
- Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. doi: 10.3390/nu10091202.
- DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018;5:e000668. doi: 10.1136/openhrt-2017-000668.
- Spätling L., Classen H.G., Kisters K., Liebscher U., Rylander R., Vierling W. et al. Supplementation of magnesium in pregnancy. *J Pregn Child Health*. 2017;04(01):302. doi: 10.4172/2376-127X.1000302.
- Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Dzhobava E.M. Prevalence of magnesium deficiency in pregnant women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;11(5):25–35. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18759378>.
- Rude R.K. Magnesium. In: Coates P.M., Betz J.M., Blackman M.R., Cragg G.M., Levine M., Moss J., White J.D. (eds.) *Encyclopedia of Dietary Supplements*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2010 pp. 527–537.
- Bertinato J., Xiao C.W., Ratnayake W.M.N., Fernandez L., Laverne C., Wood C., Swist E. Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food Nutr Res*. 2015;59:25974. doi: 10.3402/fnr.v59.25974.
- Oliveira A.R.S., Cruz K.J.C., Severo J.S., Morais J.B.S., Freitas T.E.C., Araújo R.S., Marreiro D.N. Hypomagnesemia and its relation with chronic low-grade inflammation in obesity. *Rev Assoc Med Bras*. 2017;63(2):156–163. doi: 10.1590/1806-9282.63.02.156.
- Yu L., Zhang J., Wang L., Li S., Zhang Q., Xiao P. et al. Association between serum magnesium and blood lipids: Influence of type 2 diabetes and central obesity. *Br J Nutr*. 2018;120(3):250–258. doi: 10.1017/S0007114518000685.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.E., Kalacheva A.G., Yudina N.V. et al. Magnesium deficiency – a significant risk factor for comorbidity: results of large-scale screening of magnesium status in Russian regions. *Farmateka*. 2013;6(6):115–129. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/11663>.
- Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Semenov V.A. Diagnosis of magnesium deficiency and measurements of magnesium concentrations in biosubstrates in norm and in various pathologies. *Kardiologiya = Cardiology*. 2014;54(10):63–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22481883>.
- Sukumar D., DeLuccia R., Cheung M., Ramadoss R., Ng T., Lamoureux A. Validation of a Newly Developed Food Frequency Questionnaire to Assess Dietary Intakes of Magnesium. *Nutrients*. 2019;11(11):2789. doi: 10.3390/nu11112789.
- Gromova O.A., Limanova O.A. Magnesium deficit and muscular convulsions in pregnant women. Therapeutic possibilities. (clinico-pharmacological lecture). *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;16(2):70–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21691541>.
- Slagle P. Magnificent Magnesium. *The Way Up Newsletter*. 2001. Vol. 30. 08-15-01. Available at: <http://www.thewayup.com/newsletters/081501.htm>.
- Zarean E., Tarjan A. Effect of Magnesium Supplement on Pregnancy Outcomes: A Randomized Control Trial. *Adv Biomed Res*. 2017;6:109. doi: 10.4103/2277-9175.213879.
- Kharb S., Bhardwaj J., Goel K., Nanda S. Nutritional Aspects of Magnesium in Fetal Growth. *Acta Scientific Nutritional Health*. 2018;2(12):03–07. Available at: <https://actascientific.com/ASN/pdf/ASN-02-0140.pdf>.
- Schwalfenberg G.K., Genuis S.J. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:4179326. doi: 10.1155/2017/4179326.
- Makrides M., Crosby D.D., Bain E., Crowther C.A. Magnesium supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;4:CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
- Rylander R. Treatment with Magnesium in Pregnancy. *AIMS Public Health*. 2015;2(4):804–809. doi: 10.3934/publichealth.2015.4.804.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Yurgel I.S. Retrospective of pharmacokinetic studies of magnesium preparations. *Trudnyy patsiyent = Difficult patient*. 2009;6(7):42–46. (In Russ.) Available at: <http://t-pacient.ru/articles/6456/>.
- Spasov A.A., Petrov V.I., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S., Kharitonova M.V., Ozerov A.A. Comparative study of magnesium salts bioavailability in rats fed a magnesium-deficient diet. *Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2010;2(2):29–37. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14307643>.
- Barsuk A.L. Oral bioavailability of oxide and other magnesium compounds (review). *RMZH = RMJ*. 2014;22(10):744–747. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Biodostupnost_oksida_i_drugih_soedineniy_magniya_pri_peroralnom_prieme_%28obzor%29_1/.
- Dadak K., Makatsariya A.D., Blinov D.V., Zimovina U.V. Clinical and biochemical aspects of the use of magnesium preparations in obstetrics, gynecology and perinatology. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya = Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014;8(2):69–78. (In Russ.) Available at: <http://gyn.su/article.php?what=204>.
- Gromova O.A., Volkov A.Yu., Glagovsky P.B., Grishina T.R., Jidomorov N.Yu., Kalacheva A.G. et al. Dynamics of Magnesium Blood Concentrations After Taking Different Magnesium-containing Drugs. *Farmateka = Farmateka*. 2009;10(4):43–47. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7541>.
- Makatsariya A.D., Dikke G.B. B. Impact of magnesium deficiency on the quality of life of women using hormonal contraception. *Meditsinskiy sovet = Medical council*. 2018;7(7):87–96. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-87-96.

Информация об авторе:

Дикке Галина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, Частное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева»; 190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литер М; e-mail: galadikke@yandex.ru

Information about the author:

Galina B. Dikke, Dr. of Sci. (Med), associate professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, Private Educational Institution of Additional Professional Education Academy of Medical Education named by F.I. Inozemtsev; letter M, 22, Moskovsky Prospekt, Saint Petersburg, 190013, Russia; e-mail: galadikke@yandex.ru

Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы)

Н.М. Назарова✉, ORCID: 0000-0001-9499-7654, e-mail: grab2@yandex.ru
М.Е. Некрасова, ORCID: 0000-0002-3700-5919, e-mail: mashenka_90@mail.ru
Э.Р. Довлетханова, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru
П.Р. Абакарова, ORCID: 0000-0002-8243-5272, e-mail: p_abakarova@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Среди гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста ведущее место занимают воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта (70%), значительную долю которых составляют воспалительные процессы влагалища и шейки матки.

У $\frac{2}{3}$ женщин цервицит чаще всего протекает бессимптомно, поэтому они не обращаются за лечением, а у 65–77,6% отмечается переход в хроническую форму. Так, хронический цервицит диагностируется почти у каждой третьей женщины, обращаемой за помощью к гинекологу в связи с лейкореей, тенденции к снижению частоты заболевания не отмечается.

В статье представлен актуальный взгляд на проблему воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта. Проведен анализ ряда исследований, посвященных влиянию локального иммунитета и состояния микрофлоры влагалища на развитие хронических воспалительных заболеваний. Представлены результаты протеомных исследований цервиковагинальной жидкости в ранней диагностике воспалительных заболеваний нижнего отдела полового тракта и возможность использования цитокиновых биомаркеров в клинической практике с целью прогнозирования патологического состояния и выбора дальнейшей тактики лечения пациентки. Рассмотрена эффективность использования комбинированного препарата на основе хлоргексидина и декспантенола, обладающего выраженным противомикробным, регенерирующим и метаболическим действием и применяемым в терапии острых и хронических вагинитов; бактериального вагиноза; эндо-, экзоцервицитов, что является актуальным в терапии воспалительных заболеваний нижнего отдела генитального тракта.

Ключевые слова: вагинит, цервицит, хлоргексидин, декспантенол, лейкорея

Для цитирования: Назарова Н.М., Некрасова М.Е., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Вагиниты и цервициты: выбор эффективного метода терапии (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(3):17–23. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vaginitis and cervicitis: choice of an effective therapy method (literature review)

Niso M. Nazarova✉, ORCID: 0000-0001-9499-7654, e-mail: grab2@yandex.ru
Mariya E. Nekrasova, ORCID: 0000-0002-3700-5919, e-mail: mashenka_90@mail.ru
El'mira R. Dovletkhanova, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru
Patimat R. Abakarova, ORCID: 0000-0002-8243-5272, e-mail: p_abakarova@oparina4.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Among gynaecological diseases in women of reproductive age the leading place is occupied by inflammatory diseases of the lower part of the genital tract (70%), a significant proportion of which are inflammatory processes of the vagina and cervix uteri.

In $\frac{2}{3}$ of women, cervicitis is most often asymptomatic, so they do not seek medical treatment, and 65–77.6% have a transition to a chronic form. Thus, chronic cervicitis is diagnosed in almost one in three women who seek assistance from a gynaecologist due to leukorrhea, and there is no tendency for a decrease in frequency.

The article presents an actual view on the problem of inflammatory diseases of the lower genital tract. The analysis of some researches devoted to the influence of local immunity and the state of vaginal microflora on the development of chronic inflammatory diseases is carried out. The results of proteomic researches of cervicovaginal fluid in early diagnostics of inflammatory diseases of the lower genital tract and the possibility of using cytokine biomarkers in clinical practice with the aim of prediction of pathological state and choice of further treatment tactics of the patient are presented. Efficiency of use of the combined medication on the basis of chlorhexidine and dexpantenol possessing pronounced antimicrobial, regenerating and metabolic action and applied in therapy of acute and chronic vaginitis; bacterial vaginosis; endo-, exocervicitis that is topical in therapy of inflammatory diseases of the lower genital tract is considered.

Keywords: vaginitis, cervicitis, chlorhexidine, dexpantenol, leukorrhea

For citation: Nazarova N.M., Nekrasova M.E., Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. Vaginitis and cervicitis: a choice of an effective method of therapy (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):17–23. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-17-23.

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

ВВЕДЕНИЕ

Данные ряда авторов свидетельствуют о многообразии этиологических факторов, приводящих к развитию вагинитов и цервицитов: инфекционных специфической этиологии (гонорея, хламидии, сифилис, туберкулез, актиномикоз, паховая гранулема, лимфогранулема); вирусных (вирус простого герпеса; грибковые, обусловленные *Candida spp.*, протозойные – трихомониаз, амебиаз); воспалений, ассоциированных с системными воспалительными заболеваниями (узловатый полиартериит, синдром Бехчета) и неоплазиями; инфекционных неспецифической этиологии (бактериальный вагиноз, механические, физические, химические травмы) [1, 2].

Особое внимание в последнее время уделяется неспецифическим вульвовагинитам (НВВ), при которых происходит вытеснение одним условно-патогенным видом микроорганизмов других членов микробного сообщества, что сопровождается выраженной местной лейкоцитарной реакцией и другими признаками воспаления. Основными этиологическими факторами неспецифического вульвовагинита в основном являются представители энтеробактерий (кишечная палочка, клебсиелла, протей, бактероиды, стафилококки, стрептококки и др.). Неспецифический вульвовагинит может быть связан с нарушением правил гигиены, травматизацией наружных половых органов и влагалища, аллергическими состояниями, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологией. Клиническими проявлениями НВВ являются гиперемия и отек слизистой вульвы и влагалища, бели. В ряде случаев НВВ протекают со скудной клинической симптоматикой, обостряются на фоне интеркуррентных заболеваний, переохлаждения.

Шейка матки и влагалище представляют единую экологическую систему, анатомическое строение и функция которой способствуют поддержанию нормального биоценоза, что защищает женскую половую систему от внедрения возбудителей специфической или неспецифической этиологии и возникновения воспалительного процесса. Раннее начало половой жизни, пренебрежение барьерными методами контрацепции, promiscuitet, нарушение анатомической целостности шейки матки являются кофакторами заражения ИППП с последующим развитием хронического цервицита [3].

Цервицит неспецифической этиологии характеризуется воспалительным процессом шейки матки, который часто приобретает хроническое течение. В связи с этим большое внимание уделяется поиску диагностических маркеров воспаления с целью прогнозирования и лечения заболевания.

МЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ И МИКРОФЛОРА ВЛАГАЛИЩА

Микробиота человека представляет собой сложную экосистему разнообразных микроорганизмов, состоящих из бактерий, вирусов и грибов, обитающих преимущественно в эпидермальных и слизистых средах обитания по всему телу, таких как кожа, полость рта, легкие, кишечник и влагалище. Женский репродуктивный тракт обладает уникальной микросредой, которую составляют различ-

ные микробные сообщества. Природа вагинальной микробиоты хорошо известна. Основной функцией микробиома влагалища является защита от патогенов и других токсических факторов, при этом сохраняются симбиотические отношения с комменсальными микробами. Эти характеристики являются общими для всех тканей слизистой оболочки полового тракта, так как помимо своей роли в процессе защиты она играет решающую роль в репродукции, обеспечивая местную иммунную толерантность к фетальным/отцовским антигенам, инвазию трофобласта и ангиогенез [4].

Важную роль в создании защиты от инвазии патогенных микроорганизмов играют слизистые оболочки генитального тракта. Один из барьерных механизмов – выделение гликокаликса, представляющего собой сложную многокомпонентную систему, структура которой определяется группой протеогликанов, гликопротеинов и гликозаминогликанов. В результате этого процесса происходит увлажнение слизистой и препятствие адгезии бактерий на эпителиальных клетках [4–9].

Под термином «местный иммунитет» подразумевается комплекс приспособительных реакций различной природы, обеспечивающий защиту тканей организма, сообщающихся с внешней средой. Важную роль в формировании иммунитета играет единая структурированная система, получившая название «мукозоассоциированная лимфоидная ткань» (МАЛТ). Функция данной системы направлена на поддержание гомеостаза организма и формирование иммунитета, реализуется через клеточное (макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты) и гуморальное звено (иммуноглобулины, эйкозаноиды (простагландины и лейкотриены), лактоферрин, лизоцим, пропердин, комплемент, цитокины и др.).

Основную массу нормальной микрофлоры влагалища составляют лактобактерии (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus jensenii*). Также в микрофлоре присутствуют облигатно-анаэробные микроорганизмы в более низких концентрациях.

Для выработки молочной кислоты, поддерживающей pH влагалищной среды на низком уровне (3,8–4,5), необходим гликоген, метаболизирующийся до глюкозы, которая затем используется флорой влагалища [6–9]. Кроме того, определенные виды лактобактерий, например *Lactobacillus crispatus*, способны вырабатывать перекись водорода в высоких концентрациях, смертельных для патогенных микроорганизмов.

Ряд факторов подавляют рост чужеродных бактерий и оказывают антимикробное действие, способствующее сохранению нормальной микрофлоры влагалища. Этим свойством обладают бактерии, которые производят широкий спектр антимикробных пептидов (бактериоцинов), лизоцим и аминокислоты. Кроме того, микроорганизмы резидентной флоры могут конкурировать с нерезидентными бактериями за доступность питательных веществ [4, 5, 9, 10].

Хорошо известны адаптационные механизмы локального иммунитета нижнего отдела половых путей.

Дендритные клетки (ДК), расположенные в слизистых оболочках половых путей, являясь важными регуляторами иммунного ответа, способны представлять антигены

Т-лимфоцитам и инициировать реакцию как врожденно-го, так и адаптивного иммунного ответа [6, 11]. ДК обладают мощной антиген-представляющей способностью стимулировать наивные и эффекторные Т-клетки [11–18]. При развитии адаптивного иммунного ответа Т-клетки вступают в непосредственный контакт с ДК, от которой они получают пептидный антиген, представленный в комплексе с молекулами I и II классов МНС на поверхностной клеточной мембране ДК.

Плазмоциты (плазматические клетки) выделяют иммуноглобулины IgG и секреторные IgA в цервиковагинальную жидкость, формируя гуморальный (неклеточный) иммунитет. В свою очередь, активации других клеток иммунной системы способствуют иммуноглобулины, препятствуя бактериальной адгезии и опсонизации патогенов [5].

Таким образом, цервиковагинальная жидкость (ЦВЖ), состоящая из выделений сальных, потовых, бартолиновых и желез Сkene, транссудата плазмы, отслоившихся эпителиальных клеток, бактериальных продуктов, шеечной слизи, жидкости эндометрия и маточных труб, является важным компонентом локального иммунитета системы женских половых органов [12]. Омывая нижние отделы женских половых органов, увлажняя слизистую оболочку, ЦВЖ создает физический барьер для микробной инвазии.

Воспаление является частью неспецифического иммунного ответа, представляя сосудисто-тканевую реакцию на любое повреждение. Воспалительный процесс имеет защитно-приспособительный характер, направлен на уничтожение агента, вызвавшего повреждение, и восстановление поврежденной ткани. Морфологические изменения, характеризующие процесс воспаления, складываются из трех взаимосвязанных компонентов: альтерации, экссудации и пролиферации.

ОСТРЫЙ И ХРОНИЧЕСКИЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС

Длительно текущий воспалительный процесс может приобретать хроническое течение, т. е. переходить в хроническую форму [13].

При остром воспалении, в т. ч. при вульвовагините, цервиците, сосудистая ткань возвращается к нормальной жизнедеятельности путем разжижения и удаления экссудата и клеточного детрита макрофагами и лимфатической системой. Если повреждающий агент в процессе острого процесса не нейтрализуется, развивается иммунный ответ, который приводит к хроническому воспалению¹.

Характер течения воспалительного процесса определяет выраженность патологических изменений в стромальном и эпителиальном компонентах шейки матки. При хроническом цервиците в многослойном плоском эпителии возможны преходящие нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения, изменения в виде гиперкератоза, акантоза, полиморфизма клеток, снижения или отсутствия гликогена в клетках многослойного

плоского эпителия (МПЭ). Схожие изменения возникают и при цервикальной интраэпителиальной неоплазии.

Чаще всего хронический цервицит сочетается с патологией шейки матки, способствует нарушению дифференцировки метапластического эпителия, длительной персистенции ВПЧ высокого онкогенного риска и в конечном итоге развитию CIN в 13,2% случаев. Изолированно хронический цервицит диагностируется в 39,7% наблюдений².

Цитокины и другие маркеры воспаления участвуют в локальных и в системных изменениях, развивающихся на фоне воспалительного процесса. Полностью подавить реакцию воспаления при хроническом процессе не удается, а, следовательно, синтез цитокинов остается достаточно высоким. Это приводит к формированию порочного круга, при котором равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами оказывается нарушенным. При этом противовоспалительные агенты (глюкокортикоиды, катехоламины), не будучи в состоянии ликвидировать очаг воспаления, существенно угнетают Th1-лимфоциты, практически не влияя при этом на Th2-клетки. Продукция цитокинов (IL-4 и IL-5), которые являются медиаторами синтеза низкоаффинных IgE-антител плазматическими клетками, повышается в результате образовавшегося сдвига в пользу Th2.

Фибробласты, эндотелиальные и другие соматические клетки, а также множество протеинов и/или гликопротеинов, которые вырабатываются активированными лимфоцитами и моноцитарно-макрофагальной системой, формируют цитокиновую сеть.

Общими свойствами, объединяющими цитокины, являются: участие в формировании иммунной и воспалительной реакций (служат медиаторами); действуют как факторы роста, оказывая влияние на пролиферацию и дифференцировку клеток; образуют регуляторную сеть и обладают многофункциональной активностью с перекрывающимися функциями.

Обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в развитии реакции воспаления является одной из важнейших функций системы цитокинов. Рядом исследований было показано, что массивный выброс провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , IL-8) происходит в месте внедрения инфекции.

ВЫБОР ТЕРАПИИ

Огромное значение в ведении пациентов с инфекционными процессами гениталий (вульвовагиниты, цервициты) приобретает выбор эффективного метода терапии. Индивидуальный выбор лекарственного средства зависит от клинического течения заболевания, результатов клинико-лабораторных исследований, а также от особенностей действия препарата, показаний и противопоказаний к его применению, возможности приобретения препарата и др.

Основные пути введения препаратов: системный и местный (локальный).

¹ Чегринец О.В. Этиологические и патогенетические аспекты, оптимизация диагностики и терапии хронических цервицитов. Автореферат диссертации. Челябинск, 2004.

² Чегринец О.В. Этиологические и патогенетические аспекты, оптимизация диагностики и терапии хронических цервицитов. Автореферат диссертации. Челябинск, 2004.

Локальная терапия обладает рядом преимуществ: быстрое попадание в очаг инфекции и быстрое действие, отсутствие системного влияния, минимальный риск побочных эффектов, возможность применения у больных с экстрагенитальной патологией (особенно при локализованных формах инфекционного процесса: острые вульвиты, вагиниты, цервициты или обострения хронических процессов влагалища и шейки матки), удобство и простота применения.

В настоящее время при смешанных вагинальных инфекциях с доминирующей ролью условно-патогенных микроорганизмов и анаэробов-бактероидов предпочтительно использование комбинированных препаратов, которые могут устранять широкий спектр патогенных микроорганизмов. Одним из таких препаратов является Депантол®.

Действующими веществами вагинальных суппозиториях Депантол® являются хлоргексидина биглюконат, декспантенол и полиэтиленоксидная основа (ПЭО), за счет чего он оказывает антисептическое, регенерирующее и метаболическое действие (антисептик + репаративный комплекс) [16]. Хлоргексидин активен в отношении большинства возбудителей вагинальных и цервикальных инфекций (*Treponema pallidum*, *Chlamidia spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*), включая дрожжи, дерматофиты, простейшие (*Trichomonas vaginalis*) без формирования устойчивости к нему [16], что отвечает «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности»³. Декспантенол стимулирует регенерацию слизистых оболочек за счет влияния на клеточный метаболизм, ускорения митозов и увеличения прочности коллагеновых волокон. Декспантенол также обладает выраженными противовоспалительными свойствами. Немаловажным фактом является отсутствие перекрестной резистентности обоих компонентов и системных антибиотиков. Активная ПЭО-основа, в свою очередь, оказывает деструктивное влияние на биопленки и создает предпосылки для клинически быстрого снятия дискомфорта. Депантол® официально зарегистрирован для лечения острых и хронических вагинитов, экзо- и эндоцервицитов, бактериального вагиноза и широко применяется в акушерско-гинекологической практике [16].

Установлено, что хлоргексидин не оказывает влияния на устойчивость бактерий к антибиотикам [17]. Многолетний опыт применения и результаты научных исследований не получили статистически значимых доказательств появления хлоргексидин-резистентных микроорганизмов. Повышение устойчивости микроорганизмов к бактерицидному эффекту хлоргексидина напрямую зависит от используемых доз. Как показывают исследования, использование хлоргексидина в диапазоне разовых доз (0,2–2 мг) может обусловить появление штаммов микроорганизмов, для которых минимальная подавляющая концентрация (МПК) выше по сравнению с исходными значениями. В этом отношении хлоргексидин в разовой дозе 16 мг (вагинальные суппозитории и вагинальные таблетки Гексикон®, вагинальные суппозитории Депантол®) имеет преимуще-

ство по сравнению с низкодозовыми формами. Дополнительным сильным аргументом в пользу выбора местных лекарственных препаратов Депантол® и Гексикон® в форме вагинальных суппозиториях служит их гидрофильная полиэтиленоксидная (ПЭО) свечная основа (98% – ПЭО 1500 и 2% – ПЭО 400), обладающая адсорбирующим действием. Осмотический эффект ПЭО сохраняется гораздо дольше – в течение 15–20 ч, при температуре тела человека растекается по слизистой оболочке влагалища и обеспечивает равномерное распределение активного вещества. В силу своей гидрофильности субстанция хорошо адсорбирует патологические выделения, способствует очищению слизистой оболочки половых путей и проникновению действующего вещества в ткани [19, 20].

Широкий спектр действия препарата Депантол® (табл.) обеспечивает возможность эмпирической терапии, т. е. применения в экстренных ситуациях и в тех случаях, когда обследование невозможно, а также в комплексе с системными антибактериальными препаратами. Так, проведенные исследования Савичевой А.М. и соавт. в опыте *in vitro* показали высокую активность действующих веществ вагинальных суппозиториях Депантол® в отношении 244 видов клинических изолятов аэробных и анаэробных бактерий, в том числе стрептококка группы В и дрожжеподобных грибов, выделенных из урогенитального тракта небеременных и беременных женщин репродуктивного возраста [20].

В проспективном наблюдательном исследовании 6 клинических центров РФ оценена эффективность препаратов Депантол® и Фемилекс® (двухэтапное лечение) в терапии вагинита у 100 небеременных женщин и 100 беременных. При анализе полученных данных была отмечена высокая эффективность лечения – нормоценоз был достигнут в 95% случаев и низкая частота рецидивов (3%) [16]. Авторами установлено, что последовательное применение препаратов Депантол® суппозитории вагинальные в течение 7 дней на 1 этапе и Фемилекс® суппозитории вагинальные в течение 10 дней на 2 этапе является эффективной схемой двухэтапной терапии острого вагинита неспецифической и смешанной (бактериально-грибковой) этиологии у женщин репродуктивного возраста, которая позволяет восстановить нормоценоз более чем у 95% пациенток [16]. Это подтверждено клиническими данными, результатами бактериоскопического, бактериологического, цитологического исследований.

Систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований для оценки влияния ежедневного ухода с использованием салфеток с хлоргексидином (ХГ) на общие показатели госпитальных инфекций кровотока (ГИК) и катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) у взрослых и детей, находящихся в отделении интенсивной терапии, показали положительное влияние на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы. Исследования представляли собой неслепые кластерно-рандомизированные перекрестные исследования, в которых участвовали 22 850 пациентов из 15 взрослых и 10 детских отделений интенсивной терапии. Статистически значимое снижение общего числа ГИК было выявлено у пациентов, использующих салфетки с ХГ (OR: 0,74; 95% ДИ: 0,60–0,90; $p = 0,002$) ($I^2 = 36\%$) [21].

³ Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».

● **Таблица.** Алгоритм диагностики и лечения вагинальных инфекций Вагинит. Шифр по МКБ-10: N76.0; N76.1

● **Table.** Algorithm for the diagnosis and treatment of vaginal infections Vaginitis. ICD-10 code: N76.0; N76.1

Жалобы и клинические проявления	Выделения из половых путей, дискомфорт, жжение, зуд в области вульвы и влагалища. Гиперемия и отек слизистой вульвы и влагалища, выделения (бели обильные, желтоватого цвета)
Диагностика	Материал для исследования: содержимое влагалища Микроскопия: большое количество лейкоцитов (>40 в п/з); смешанная микрофлора Культуральное исследование. УПМ: <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp. ПЦР-real time (Фемофлор-16): - снижение (<10⁴ КОЕ/мл) лактобацилл, - увеличение ассоциации факультативно-анаэробных УПМ (>10⁵ КОЕ/мл – <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.)
Лечение	Локальные (топические) препараты комплексного действия Депантол® свечи (хлоргексидин 16 мг, декспантенол 100 мг) по 1 св. х 2 р/д интравагинально 7–10 дней Локальные (топические) препараты, с целью нормализации микробиотоза влагалища Молочная кислота 100 мг по 1 св. х 1 р/д интравагинально 10 дней или ацидофильные лактобактерии 108 КОЕ, лактоза по 1 кап. х 1 р/д интравагинально 7 дней

В исследовании М. Climo и соавт. частота встречаемости КАИК была на 53% ниже в группе с ХГ по сравнению с контрольной группой [22]. S. Bleasdale и др. выявили более низкий риск возникновения КАИК в группе с ХГ по сравнению с контрольной группой [23]. Исследование А. Milstone с соавт. также обнаружили снижение частоты инфекций кровотока у пациентов с центральным катетером ($p = 0,03$) [24].

Результаты сравнительного исследования показали, что использование препарата Депантол® в сроках 36–37 недель беременности у женщин, имеющих факторы риска травматизации мягких тканей, позволяет достоверно снизить частоту родового травматизма ввиду нормализации клеточного метаболизма, увеличения прочности коллагеновых волокон, эластичности и растяжимости родового канала [25].

Использование вагинальных суппозиториях Депантол® способствует снижению числа повторных биопсий и физиологическому течению посткоагуляционного периода при физиохирургическом лечении патологии шейки матки, что обеспечивает нормальную эпителизацию шейки матки и снижает число осложнений [26–28]. Немаловажен тот факт, что препарат не оказывает отрицательного влияния на уровень лактобактерий.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было проведено изучение декспантенола на функцию эпидермального барьера *in vivo*. Семидневное лечение декспантенолом улучшило гидратацию рогового слоя и уменьшило трансэпидермальную потерю воды. Полученные результаты показали, что применение декспантенола местно улучшает защитную функцию кожи [29].

Декспантенол хорошо проникает в кожу и слизистые, способствует увлажнению и усилению защитного барьера. Он предотвращает раздражение кожи, стимулирует регенеративные процессы и способствует заживлению различных повреждений. Декспантенол повышает молекулярную подвижность липидных и белковых сегментов рогового слоя кожи, модулирует экспрессию определенных генов, вызывает быстрое заживление ран [29].

Следовательно, использование препарата, содержащего хлоргексидин и декспантенол, для лечения вагинитов, цервицитов, сопровождающихся микротравмами как следствие воспаления, способствует их заживлению и восстановлению целостности слизистой оболочки влагалища и шейки матки.

Таким образом, одним из эффективных вариантов лечения воспалительных процессов нижнего отдела генитального тракта является применение комбинированных препаратов, не только обладающих широким спектром противомикробной активности, противовоспалительным действием, но и повышающих защитный барьер слизистой. Этим критериям вполне соответствует комплексный препарат Депантол® для местного применения, который разрешен к использованию во время беременности, включая I триместр.

Поступила / Received 30.01.2020
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2020
Принята в печать / Accepted 05.03.2020

Список литературы

- Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). *Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1136 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
- Байрамова Г.Р., Костава М.Н. Оценка эффективности и приемлемости комбинированной терапии неспецифического вагинита и цервицита. *Гинекология*. 2011;13(1):4–7. Режим доступа: <http://www.akrikhin.ru/upload/iblock/716/716161710cf06f81dbb9d70a44add16b.pdf>.
- Ollendorff A.T., Karjane N.W. Cervicitis. *Medscape*. 2017;(2):09. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/253402-overview>.
- Agostinis C., Mangogna A., Bossi F., Ricci G., Kishore U., Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Frontiers Immunol*. 2019;10:23–87. doi: 10.3389/fimmu.2019.02387.
- Iijima N., Thompson J.M., Iwasaki A. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract. *Mucosal Immunol*. 2008;1(6):451–459. doi: 10.1038/mi.2008.57.
- Ochiel D.O., Fahey J.V., Ghosh M., Haddad S.N., Wira C.R. Innate Immunity in the Female Reproductive Tract: Role of Sex Hormones in Regulating Uterine Epithelial Cell Protection Against Pathogens. *Curr Womens Health Rev*. 2008;4(2):102–117. doi: 10.2174/157340408784246395.
- Eschenbach D.A., Thwin S.S., Patton D.L., Hooton T.M., Stapleton A.E., Agnew K., Winter C., Meier A., Stamm W.E. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):901–907. doi: 10.1086/3131818.
- Valore E.V., Park C.H., Igreti S.L., Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):561–568. doi: 10.1067/mob.2002.125280.
- Rohan L.C., Sassi A.B. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention. *AAPS J*. 2009;11(1):78–87. doi: 10.1208/s12248-009-9082-7.
- Wira C.R., Grant-Tschudy K.S., Crane-Godreau M.A. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol*. 2005;53(2):65–76. doi: 10.1111/j.1365-0897.2004.00248.x.
- Klein L.L., Jonscher K.R., Heerwagen M.J., Gibbs R.S., McManaman J.L. Shotgun proteomic analysis of vaginal fluid from women in late pregnancy. *Reprod Sci*. 2008;15(3):263–273. doi: 10.1177/1933719107311189.
- Ferrero-Miliani L., Nielsen O.H., Andersen P.S., Girardin S.E. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):227–235. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x.
- Прилепская В.Н. *Патология шейки матки*. М.: Медпресс-информ; 2008. 384 с. Режим доступа: https://www.03book.ru/upload/iblock/867/286_Patologija_shejki_matkigPrilepskajar.pdf.
- Радзинский В.Е., Петрова В.Д., Хамошина М.Б., Салимова Л.Я., Руднева О.Д., Архипова М.П., Строни П. Оптимизация заживления раны после пластических хирургических операций. *Акушерство и гинекология*. 2011;1(1):89–94. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Optimizaciya-zajivleniya-rany-posle-plasticheskix-hirurgicheskix-operacij.html>.
- Ohlsson A.I., Shah V.S., Stade B.C. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2014;(12):CD003520. doi: 10.1002/14651858.CD003520.pub3.
16. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р., Тулупова М.С., Пестрикова Т.Ю., Ярмолинская М.И., Рымашевский А.Н. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;(8):150–158. doi: 10.18565/aig.2019.8.150-158.
 17. Trifonova R.T., Bajpai M., Pasiecznyk J.M., Chandra N., Doncel G.F. et al. Biomarkers of leukocyte traffic and activation in the vaginal mucosa. *Biomarkers*. 2007;12(6):608–622. doi: 10.1080/15547500701600670.
 18. Ning Y.M., Wang Y., Lü L., Li R.L., Liu C.J., Jiang Y.J., Zhu X.Z. Pathogenesis and clinical significance of interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in cervicitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(24):1684–1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957526>.
 19. Zhang D., Liu Z.H., Liao Q.P., Ma J.M., Sun Y.F., Fan S.R., Hu L.N., Jia H.J., Di W., Wang W. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009;44(1):13–15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19563055>.
 20. Савичева А.М., Спасибова Е.Б., Шалено К.В. Исследование чувствительности клинических изолятов микроорганизмов, выделенных из урогенитального тракта женщин, к действующим веществам, входящим в состав препарата Депантол. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(1):86–91. doi: 10.17116/rosakush20191901192.
 21. Afonso E., Blot K., Blot S. Prevention of hospital-acquired bloodstream infections through chlorhexidine gluconate-impregnated washcloth bathing in intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomised crossover trials. *Euro Surveill*. 2016;21(46). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.46.30400.
 22. Climo M.W., Yokoe D.S., Warren D.K., Perl T.M., Bolon M., Herwaldt L.A. et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368(6):533–542. doi: 10.1056/NEJMoa1113849.
 23. Bleasdale S.C., Trick W.E., Gonzalez I.M., Lyles R.D., Hayden M.K., Weinstein R.A. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med*. 2007;167(19):2073–2079. doi: 10.1001/archinte.167.19.2073.
 24. Milstone A.M., Elward A., Song X., Zerr D.M., Orscheln R., Speck K. et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1099–1106. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61687-0.
 25. Селихова М.С., Вдовин С.В., Абабекян Н.В. Возможности снижения родового травматизма у женщин из группы высокого риска по возникновению травм мягких родовых путей. *Акушерство и гинекология*. 2016;(11):124–130. doi: 10.18565/aig.2016.11.124-30.
 26. Календжян А.С., Хамошина М.Б., Зеленина Л.И., Петрова В.Д., Союнов М.А. Коррекция нарушений биоценоза влагалища после деструкции шейки матки. *Доктор. Ру*. 2015;(14):12–20. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25301681>.
 27. Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Ворошилина Е.С., Кузина Т.В. Эффективность реабилитационных мероприятий после деструктивных методов терапии у пациенток с патологией шейки матки, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2012;(2):86–89. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Effectivnost-reabilitatsionnyh-meropriyatii-posle-destruktivnyh-metodov-terapii-u-pacientok-s-patologii-sheiki-matki-associirovannoi-s-papillomavirus.html>.
 28. Aulendorf C.V. Effect of Topically Applied Dexpanthenol on Epidermal Barrier Function and Stratum Corneum Hydration. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(7):659–663. doi: 10.1055/s-0031-130.
 29. Radtke M.A., Lee-Seifert C., Rustenbach S.J., et al. Patientennutzen und anwendungsmerkmale der behandlung irritierter haut mit dexpanthenolhaltiger salbe. *Hautarzt*. 2009;60(5):414–419. doi: 10.1007/s00105-009-1729-x.

References

1. Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinskiy V.E. (ed.). *Manual on Outpatient Care in Obstetrics and Gynecology*. 3rd ed., rev. and supp. M.: GEOTAR-Media; 2016. 1136 p. Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440049.html>.
2. Bayramova G.R., Kostava M.N. Assessment of efficacy and acceptability of combined therapy of nonspecific vaginitis and cervicitis. *Ginekologiya = Gynecology*. 2011;13(1):4–7. Available at: https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-01-2011/otsenka-effektivnosti_i_priemlemosti_kombinirovannoy_terapii_nespetsificheskogo_vaginita_i_tservitsi/.
3. Ollendorff A.T., Karjane N.W. Cervicitis. *Medscape*. 2017;(2):09. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/253402-overview>.
4. Agostinis C., Mangogna A., Bossi F., Ricci G., Kishore U., Bulla R. Uterine Immunity and Microbiota: A Shifting Paradigm. *Frontiers Immunol*. 2019;(10):23–87. doi: 10.3389/fimmu.2019.02387.
5. Iijima N., Thompson J.M., Iwasaki A. Dendritic cells and macrophages in the genitourinary tract. *Mucosal Immunol*. 2008;1(6):451–459. doi: 10.1038/mi.2008.57.
6. Ochiel D.O., Fahey J.V., Ghosh M., Haddad S.N., Wira C.R. Innate Immunity in the Female Reproductive Tract: Role of Sex Hormones in Regulating Uterine Epithelial Cell Protection Against Pathogens. *Curr Womens Health Rev*. 2008;4(2):102–117. doi: 10.2174/157340408784246395.
7. Eschenbach D.A., Thwin S.S., Patton D.L., Hooton T.M., Stapleton A.E., Agnew K., Winter C., Meier A., Stamm W.E. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):901–907. doi: 10.1086/313818.
8. Valore E.V., Park C.H., Igreti S.L., Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):561–568. doi: 10.1067/mob.2002.125280.
9. Rohan L.C., Sassi A.B. Vaginal drug delivery systems for HIV prevention. *AAPS J*. 2009;11(1):78–87. doi: 10.1208/s12248-009-9082-7.
10. Wira C.R., Grant-Tschudy K.S., Crane-Godreau M.A. Epithelial cells in the female reproductive tract: a central role as sentinels of immune protection. *Am J Reprod Immunol*. 2005;53(2):65–76. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00248.x.
11. Klein L.L., Jonscher K.R., Heerwagen M.J., Gibbs R.S., McManaman J.L. Shotgun proteomic analysis of vaginal fluid from women in late pregnancy. *Reprod Sci*. 2008;15(3):263–273. doi: 10.1177/1933719107311189.
12. Ferrero-Miliani L., Nielsen O.H., Andersen P.S., Girardin S.E. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1 β generation. *Clin Exp Immunol*. 2007;147(2):227–235. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x.
13. Prilepskaya V.N. Pathology of the cervix uteri. Moscow: Medpress-Inform; 2008. 384 p. Available at: https://www.03book.ru/upload/iblock/867/286_Patologija_sheiki_matkigPrilepskajar.pdf.
14. Radzinskiy V.E., Petrova V.D., Khamoshina M.B., Salimova L.Ya., Rudneva O.D., Arkhipova M.P., Stroni R. Optimization of wound healing after plastic surgery. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2011;(1):89–94. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Optimizatsiya-zajivleniya-rany-posle-plasticheskikh-hirurgicheskikh-operatsii.html>.
15. Ohlsson A.I., Shah V.S., Stade B.C. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD003520. doi: 10.1002/14651858.CD003520.pub3.
16. Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Orazov M.R., Tulupova M.S., Pestrikova T.Yu., Yarmolinskaya M.I., Rymashevsky A.N. Results of a multicenter observational study: therapy for acute non-specific and mixed vaginitis in reproductive-aged patients. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(8):150–158. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.8.150-158.
17. Trifonova R.T., Bajpai M., Pasiecznyk J.M., Chandra N., Doncel G.F. et al. Biomarkers of leukocyte traffic and activation in the vaginal mucosa. *Biomarkers*. 2007;12(6):608–622. doi: 10.1080/15547500701600670.
18. Ning Y.M., Wang Y., Lü L., Li R.L., Liu C.J., Jiang Y.J., Zhu X.Z. Pathogenesis and clinical significance of interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in cervicitis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2009;89(24):1684–1686. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957526>.
19. Zhang D., Liu Z.H., Liao Q.P., Ma J.M., Sun Y.F., Fan S.R., Hu L.N., Jia H.J., Di W., Wang W. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009;44(1):13–15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19563055>.
20. Savicheva A.M., Spasibova E.V., Shalepo K.V. Investigation of the susceptibility of clinical microbial isolates from the female urogenital tract to the active ingredients contained in Depanhol. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019;19(1):86–91. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush20191901192.
21. Afonso E., Blot K., Blot S. Prevention of hospital-acquired bloodstream infections through chlorhexidine gluconate-impregnated washcloth bathing in intensive care units: a systematic review and meta-analysis of randomised crossover trials. *Euro Surveill*. 2016;21(46). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.46.30400.
22. Climo M.W., Yokoe D.S., Warren D.K., Perl T.M., Bolon M., Herwaldt L.A. et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013;368(6):533–542. doi: 10.1056/NEJMoa1113849.
23. Bleasdale S.C., Trick W.E., Gonzalez I.M., Lyles R.D., Hayden M.K., Weinstein R.A. Effectiveness of chlorhexidine bathing to reduce catheter-associated bloodstream infections in medical intensive care unit patients. *Arch Intern Med*. 2007;167(19):2073–2079. doi: 10.1001/archinte.167.19.2073.
24. Milstone A.M., Elward A., Song X., Zerr D.M., Orscheln R., Speck K. et al. Daily chlorhexidine bathing to reduce bacteraemia in critically ill children: a multicentre, cluster-randomised, crossover trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1099–1106. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61687-0.
25. Selikhova M.S., Vdovin S.V., Ababekyan N.V. Possibilities for reducing birth trauma in women at high risk for maternal passage soft tissue injuries. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(11):124–130. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.11.124-30.
26. Kalendzhyan A.S., Khamoshina M.B., Shelenina L.I., Petrova V.D., Soyunov M.A. Treating Imbalance in Vaginal Microbiota Following Destruction of Cervix. *Doctor.Ru*. 2015;(14):12–20. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25301681>.
27. Oboskalova T.A., Kononova I.N., Voroshilina E.S., Kuzina T.V. Efficiency of rehabilitation measures after destructive therapies in patients with uterine cervical pathology associated with papillomavirus infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2012;(2):86–89. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Effectivnost-reabilitatsionnyh-meropriyatii-posle-destruktivnyh-metodov-terapii-u-pacientok-s-patologii-sheiki-matki-associirovannoi-s-papillomavirus.html>.
28. Aulendorf C.V. Effect of Topically Applied Dexpanthenol on Epidermal Barrier Function and Stratum Corneum Hydration. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(7):659–663. doi: 10.1055/s-0031-130.
29. Radtke M.A., Lee-Seifert C., Rustenbach S.J., et al. Patientennutzen und anwendungsmerkmale der behandlung irritierter haut mit dexpanthenolhaltiger salbe. *Hautarzt*. 2009;60(5):414–419. doi: 10.1007/s00105-009-1729-x.

Информация об авторах:

Назарова Нисо Мирзоевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: grab2@yandex.ru

Некрасова Мария Евгеньевна, к.м.н., младший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: mashenka_90@mail.ru

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: eldoc@mail.ru

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: abakarova2002@mail.ru

Information about the authors:

Niso M. Nazarova, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Research Outpatient Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia; e-mail: grab2@yandex.ru

Mariya E. Nekrasova, Cand. of Sci. (Med), Junior Researcher of the Research Outpatient Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia; e-mail: mashenka_90@mail.ru

El'mira R. Dovletkhanova, Cand. of Sci. (Med) Senior Researcher of the Research Outpatient Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia; e-mail: eldoc@mail.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. of Sci. (Med), Researcher of the Research Outpatient Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Academician Oparin St., Moscow 117997, Russia; e-mail: abakarova2002@mail.ru

Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени

И.И. Куценко, ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: luzum69@mail.ru

И.О. Боровиков, ORCID: 0000-0001-8576-1359, e-mail: bio2302@mail.ru

Х.И. Горринг, ORCID: 0000-0002-4039-5700

А.С. Магай, ORCID: 0000-0003-2910-8798

А.А. Горбулина, ORCID: 0000-0001-5749-4193

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Резюме

Введение. Инфекция гениталий, инициированная вирусом папилломы человека, в настоящее время находится на острие внимания как ученых, так и практикующих врачей, что обусловлено большим ее распространением в человеческой популяции, высокой контагиозностью и особенно способностью некоторых штаммов ВПЧ к запуску малигнизации. В основном это касается рака шейки матки (РШМ) – одной из наиболее часто встречающихся форм рака как в Российской Федерации, так и в большинстве стран мира. РШМ занимает первое место как причина смертности от злокачественных опухолей женщин старше 30 лет.

Цель исследования. Представить опыт лечения больных ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан.

Материал и методы. 62 больным ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени проведено обследование и лечение препаратом Цервикон-ДИМ, содержащим 3,3'-дииндолилметан. При первичной диагностике и контроле результатов терапии методы исследования включали: кольпоскопию, гистологическое исследование биоптатов участков шейки матки, Рар-тест, ПЦР HPV-RT высокого канцерогенного риска (ВКР).

Комплаентность терапии оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грина): комплаентные пациентки – 4 балла (2 балла и менее – «неприверженные», 3 балла – «недостаточно приверженные»).

Результаты. Результаты лечения больных с использованием препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ) в виде вагинальных суппозиторий (100 мг дважды в сутки в течение 90 дней), показали клиническую (нормализация кольпоскопической картины у 83,0% больных), цитологическую (подтвержденное отсутствие LSIL у 98,3% женщин) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ ВКР – у 91,5% женщин) эффективность с удовлетворительной переносимостью препарата.

Заключение. Полученные результаты лечения больных ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени, с применением препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), можно считать удовлетворительными. Представленные данные могут быть интересны практикующим гинекологам и другим специалистам.

Ключевые слова: ВПЧ-ассоциированное цервикальное интраэпителиальное поражение низкой степени, папиллома-вирусная инфекция, 3,3'-дииндолилметан

Для цитирования: Куценко И.И., Боровиков И.О., Горринг Х.И., Магай А.С., Горбулина А.А. Опыт клинического применения дииндолилметана в лечении ассоциированного с вирусом папилломы человека цервикального поражения низкой степени. *Медицинский совет*. 2020;(3):25–31. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-25-31.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of clinical use of diindolylmethane in the treatment of HPV-associated low-grade cervical lesions

Irina I. Kutsenko, ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: luzum69@mail.ru

Igor O. Borovikov, ORCID: 0000-0001-8576-1359, e-mail: bio2302@mail.ru

Hava I. Gorrin, ORCID: 0000-0002-4039-5700

Anton S. Magay, ORCID: 0000-0003-2910-8798

Anastasia A. Gorbulina, ORCID: 0000-0001-5749-4193

Kuban State Medical University; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. A genital human papillomavirus infection receives the sword-point attention of both researchers and practitioners, due to its large prevalence in the human population, high contagiousness and, in particular, the ability of some HPV strains to contribute to the development of malignancy. This is particularly so with cervical cancer (CC), one of the most common types of

cancer both in the Russian Federation and most countries of the world. It ranked first among the causes of malignant tumour deaths of women aged over 30 years.

Objective. To present the experience in using the 3,3'-diindolylmethane-containing drug in the treatment of patients with HPV-associated low-grade cervical intraepithelial lesion.

Material and methods. 62 women with HPV-associated low-grade cervical intraepithelial lesion were examined and received treatment with the 3,3'-diindolylmethane-containing drug (Cervicon-DIM).

The primary diagnosis and therapeutic outcomes monitoring included the following research methods: colposcopy, histological examination of biopsy cervical specimens, Pap test, RT-PCR of high carcinogenic risk (HCR) HPV.

The therapy compliance was evaluated using the clinical psychological test method (Morisky Green scale): compliant patients - 4 scores (noncompliant - 2 scores or less, insufficiently compliant - 3 scores).

Results. The therapeutic outcomes using 3,3'-diindolylmethane-containing drug (Cervicon-DIM) in the form of vaginal suppositories (100 mg twice daily for 90 days) showed clinical (recovery of colposcopic status in 83.0% of patients), cytological (confirmed absence of LSIL in 98.3% of women) and microbiological (PCR-negative HCR HPV in 91.5% of women) efficacy with satisfactory tolerance of the drug.

Conclusions. The therapeutic outcomes obtained using 3,3'-diindolylmethane-containing drug in the treatment of patients with HPV-associated low-grade cervical intraepithelial lesion could be considered as satisfactory. The data presented may be of interest to practicing gynecologists and other specialists.

Keywords: HPV-associated low-grade cervical intraepithelial lesion, papillomavirus infection, 3,3'-diindolylmethane (DIM)

For citation: Kutsenko I.I., Borovikov I.O., Gorrin Kh.I., Magai A.S., Gorbulina A.A. Experience of clinical use of diindolylmethane in the treatment of HPV-associated low-grade cervical lesions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):25–31. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-25-31.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время вирус папилломы человека привлекает внимание как ученых, так и практикующих врачей. Это обусловлено частотой распространения в человеческой популяции, высокой контагиозностью и особенно способностью некоторых штаммов ВПЧ к запуску малигнизации, в частности рака шейки матки (РШМ) – одной из наиболее часто встречающихся форм рака. В Российской Федерации, как и в большинстве стран мира, РШМ занимает первое место как причина смертности от злокачественных опухолей женщин старше 30 лет [1, 2]. При этом трансформирующей фазе с дерегуляцией онкопротеинов E6 и E7 и появлением инвазивного рака шейки матки предшествуют латентная и перmissивная фазы, вторая из которых при соответствующих условиях проявляется в виде предракового состояния, называемого «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» (CIN) или «цервикальное интраэпителиальное поражение» (SIL) [2]. Достаточно хорошо изучена роль в запуске опухолевой трансформации онкопротеина E7, обладающего способностью к преодолению блокировки синтеза ДНК на стадии дифференцировки плоскоклеточного эпителия и, кроме того, оказывающего иммуносупрессивное воздействие [2–4]. Также не возникает сомнений, что любые неопластические процессы наиболее часто возникают в гормонально-активных тканях, особенно это касается женской репродуктивной системы, при этом идет повышение синтеза метаболита эстрогена 16 α -гидроксиэстрона (16 α -ОНЕ1), способствующего поддержанию пролиферации базальных клеток эпителия и нарушению дифференциации постмитотических клеток промежуточного поверхностного слоя эпителия [3–5]. При этом экспрес-

сия онкопротеина E7 в цервикальном эпителии, наряду с высоким содержанием эстрогена 16 α -ОНЕ1, способствует взаимной потенции, быстро достигая, таким образом, стадии терминальной дифференцировки инфицированных ВПЧ-клеток [4–8].

В настоящее время нет специфических противовирусных лекарственных средств и вакцин, действующих напрямую на ВПЧ, соответственно, полной его элиминации из человеческого организма достичь невозможно [7–9]. В связи с этим на сегодняшний день основной целью лечения является устранение условий, приводящих к манифестации папилломавирусной инфекции, нормализации вагинального гомеостаза, что в первую очередь достигается коррекцией нарушений местной микрофлоры и локальной иммуномодуляцией, так как есть доказательства о значительном нарушении функций иммунной системы (снижение активности Т-супрессоров, Т-хелперов с изменением концентрации иммуноглобулинов и баланса про- и противовоспалительных цитокинов) у пациенток с SIL [8–10]. Поэтому с позиции клинической иммунологии реализация клеточной трансформации эпителия при ПВИ является вторичным иммунодефицитным состоянием [9–11].

Главной целью лечения ассоциированных с ВПЧ поражений шейки матки является удаление инфицированных вирусом клеток эпителия вплоть до базального слоя с достижением ремиссии или полным излечением (деструктивные методы терапии), а также применение иммуномодулирующей и неспецифической противовирусной терапии [12–16]. Но к сожалению, эффективность даже комплексных терапевтических воздействий варьирует в пределах 30–80%, а частота рецидивов составляет 10–35% [10–12]. При рецидивировании

ВПЧ-ассоциированных заболеваний женской половой сферы большое внимание уделяется именно иммунному дисбалансу [10–14, 16]. Роль локального гомеостаза влагалища и шейки матки, включающего микробиоту, локальный иммунный, ферментативный и гормональный статус, активно изучается в течение нескольких десятков лет. Синтез естественных антибактериальных веществ, имеющих бактерицидные и цитотоксические свойства (дефензины, лактоферрин), протеолитических ферментов, антителообразование, миграции фагоцитов и др. обуславливают поддержание защитно-приспособительных механизмов цервиковагинальной зоны и запуск иммунного ответа [10, 11, 13].

Среди большого разнообразия препаратов для лечения ВПЧ-ассоциированных поражений женского урогенитального тракта особое внимание своей способностью блокировать молекулярные механизмы, способствующие индуцированной вирусом папилломы человека пролиферации клеток цервикального эпителия с дальнейшей опухолевой трансформацией, заслуживает уникальная субстанция 3,3'-дииндолилметан (ДИМ), являющаяся метаболитическим предшественником индол-3-карбинола [10, 17–19]. Кроме этого, 3,3'-дииндолилметан способствует повышению активности цитохрома CYP1A1 с потенцированием образования функционального 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1), что влечет за собой нормализацию стероидного обмена, и участвует в подавлении экспрессии онкопротеина E7 [10, 18, 19]. Также 3,3'-дииндолилметан потенцирует нейтрализацию некоторых провоспалительных цитокинов и медиаторов (ядерный фактор транскрипции NF-κB, NO, PGE2, TNF-α, IL-6, IL-1β) с опосредованной стимуляцией синтеза IFNγ и повышением проапоптотической активности ВПЧ-инфицированных цервикальных эпителиальных клеток и обладает антиангиогенной активностью [8, 19–22].

В настоящее время есть отечественный лекарственный препарат для местного применения на основе 3,3'-дииндолилметана с прямым показанием «цервикальная дисплазия» – Цервикон-ДИМ (вагинальные суппозитории 100 мг).

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования явилось:** представить собственный опыт лечения больных ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан, Цервикон-ДИМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование, лечение и динамическое наблюдение (с 09.2018 по 02.2020) 62 женщин с ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени (шифр по МКБ-10 – №87.0). Слабовыраженная дисплазия шейки матки. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) I степени. Низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (LSIL). Обследование пациенток проводилось согласно приказу №572н от 12.11.2012 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В исследовании участвовали 62 пациентки с верифицированным диагнозом «Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения»; проспективное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики в амбулаторных условиях в течение 1 года. Все пациентки получали локальную терапию препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ), по 1 суппозиторию (100 мг) 2 раза в сутки на ночь в течение 90 дней (3 месяца) интравагинально. Эффективность лечения оценивалась по количеству больных с отсутствием клинических, кольпоскопических и цитопатологических проявлений LSIL через 3, 6 и 12 месяцев после начала терапии.

Критерии включения:

- возраст 18–39 лет;
- наличие верифицированного диагноза «Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения» (LSIL);
- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Критерии исключения:

- наличие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- наличие инфекции мочеполовой системы в фазе активного воспаления;
- наличие высокой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL) или CIS (Cancer In Situ);
- положительные тесты RW или ВИЧ;
- наличие беременности и кормления грудью.

Методы исследования: общеклиническое; цитологическое исследование мазков из экзо- и эндоцервикса с интерпретацией результатов по классификации Папаниколу (Pap-test); ПЦР-РВ на ВПЧ высокого канцерогенного риска – количественное определение и дифференциация 12 генотипов ВПЧ ВКР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) (анализатор iQ5Cycler (BioRAD, USA), комплект тест-систем «АмплиСенс ВПЧ ВР скрин-титр-FL» ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора); расширенная кольпоскопия; биопсия шейки матки.

Комплаентность терапии оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грина): комплаентные пациентки – 4 балла (2 балла и менее – «неприверженные», 3 балла – «недостаточно приверженные») [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил 29,6 (3,8) лет. Средний возраст менархе в группе 12,1 (2,1) года, полового дебюта – 16,8 (2,5) года, среднее время от менархе до полового дебюта – 4,2 (0,9) года ($p < 0,05$). Анализ паритета женщин показал наличие беременностей у 48/62 (77,4%), родов – у 41/62 (66,1%) исследуемых.

Результаты ПЦР-скрининга показали, что в группе с LSIL клинически значимая (более 3 Lg) концентрация ДНК ВПЧ выявлена у 32/62 (51,6%) больных, повышенная вирусная нагрузка (ВН), то есть «порог прогрессии», – более 5 Lg-геномов ДНК ВПЧ у 14/62 (22,6%). Таким обра-

● **Таблица.** Концентрация и распределение вирусной нагрузки в группе (n = 62)

● **Table.** Concentration and distribution of viral load in group (n = 62)

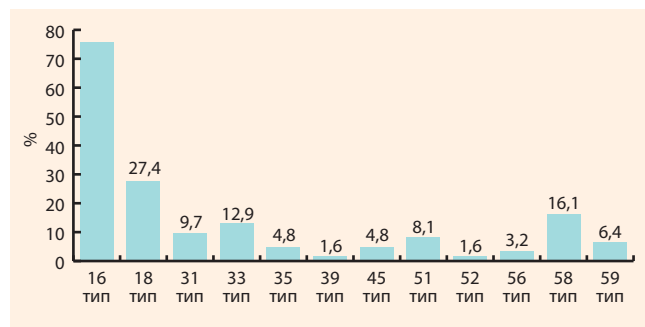
Вирусная нагрузка (Lg-геномов ВПЧ на 100 000 кл/чел) / Viral load (Lg genomes HPV per 100 000 human cells)					
ВН>5		5>ВН>3		ВН<3	
n	%	n	%	n	%
14	22,6	32	51,6	16	25,8

зом, «значимая» ВН была выявлена у 46/62 (74,2%) женщин (табл.). Показатель средней вирусной нагрузки – 4,14 Lg-копий ВПЧ на 100 000 клеток человека.

Основными типами вируса, ответственными за появление LSIL у исследуемого контингента женщин, являются типы 16 – выявлен у 46/62 (75,8%) пациенток и 18 – у 17/62 (27,4%) женщин. Достаточно часто обнаруживались высококанцерогенные типы ВПЧ 58-го типа – у 10/62 (16,1%) больных, 31-го типа – у 6/62 (9,7%) человек и 33-го типа – у 8/62 (12,9%) пациенток. При этом у 44/62 (71,0%) женщин выявлено сочетание двух и более типов ВПЧ (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Типы ВПЧ в группе LSIL (n = 62)

● **Figure 1.** HPV types in the LSIL group (n = 62)



В течение 6 месяцев после окончания проводимой терапии 3 женщины выбыли из исследования (пропуск контрольных визитов). Таким образом, в окончательном исследовании осталось 59 пациенток.

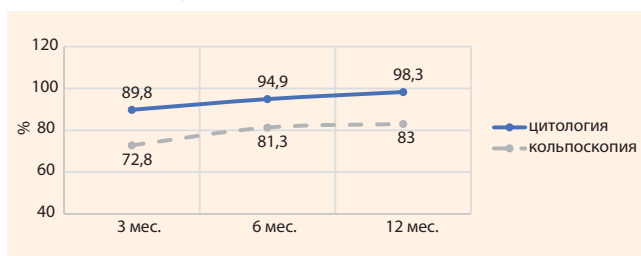
Клиническая эффективность. Эффективность лечения пациенток с LSIL препаратом, содержащим 3,3'-дииндолилметан (влагалищные свечи 100 мг 2 раза в сутки в течение трех месяцев), оценивалась по результатам кольпоскопического и цитологического исследования через 3, 6 и 12 месяцев после начала лечения.

Оценка динамики цитокератинизации картины у женщин с ассоциированным вирусом папилломы человека LSIL показала, что через 3 месяца кольпоскопическая норма выявлена у 43/59 (72,8%) больных. Через 6 месяцев от начала терапии количество таких пациенток составляло 48/59 (81,3%) женщин, и через 12 месяцев количество пациенток с нормальной кольпоскопической картиной практически не изменилось – 49/59 (83,0%) (рис. 2).

Кроме того, также трижды за время мониторинга (через 3, 6 и 12 месяцев после окончания лечения) проводилась регистрация женщин с цитологически подтвержденным отсутствием LSIL в мазках на онкоцитологию. Исследование, проведенное через 3 месяца, выявило отсутствие изменений, обусловленных ВПЧ, у 53/59 (89,8%) пациенток. Через 6 и 12 месяцев после окончания терапии их количество возросло до 57/59 (94,9%) и 58/59 (98,3%) соответственно (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Динамика появления нормальной кольпоскопической и цитологической картины в процессе терапии (n = 59)

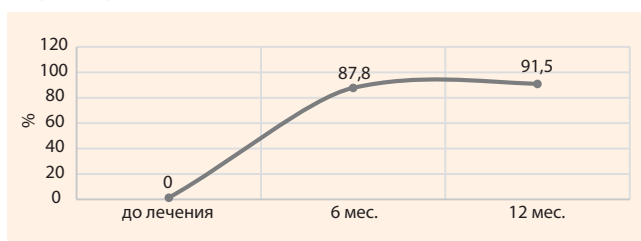
● **Figure 2.** Dynamics of the appearance of a normal colposcopy and cytologic pattern in the course of therapy (n = 59)



Микробиологическая эффективность. Всем нашим пациенткам через 6 и 12 месяцев после окончания лечения было проведено исследование эпителиальных клеток цервикального канала методом качественной ПЦР с определением типа ВПЧ ВКР и клинически значимой вирусной нагрузки. В течение годичного мониторинга ПЦР-негативация ВПЧ ВКР или клинически незначимая вирусная нагрузка (Lg<3) выявлена у 54/59 (91,5%) пациенток (рис. 3).

● **Рисунок 3.** Динамика ПЦР HPV в процессе терапии (n = 59)

● **Figure 3.** The dynamics of HPV PCR in the process of therapy (n = 59)



Таким образом, по результатам кольпоскопического, цитологического и микробиологического исследования установлена высокая клиническая эффективность препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ).

Комплаентность. Все пациентки с ВПЧ-ассоциированным цервикальным интраэпителиальным поражением низкой степени (LSIL), включенные в данный клинический протокол, выполняли соответствующие рекомендации по его лечению. Местные побочные реакции в виде

умеренного зуда и дискомфорта в области половых органов отмечены у 2/62 (3,1%) респонденток, при этом они продолжили проводимую терапию. Других побочных эффектов не зарегистрировано. Оценка комплаентности по шкале Мориски – Грина лекарственного средства, включенного в исследование, Цервикон-ДИМ, соответствующая четырехбалльной оценке, отмечена у 58/62 (93,5%) пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленный опыт местной терапии с проведением годовичного мониторинга женщин с диагнозом «Слабовыраженная дисплазия шейки матки; низкая степень плоскоклеточных интраэпителиальных

поражений (LSIL)» с использованием препарата, содержащего 3,3'-дииндолилметан (Цервикон-ДИМ) в виде вагинальных суппозиториях (100 мг дважды в сутки в течение 90 дней), показал его высокую клиническую (нормализация кольпоскопической картины у 83,0% женщин, цитологически подтвержденное отсутствие LSIL в цервикальных биоптатах – у 98,3% пациенток) и микробиологическую (ПЦР-негативация ВПЧ ВКР – 91,5% больных) эффективность с хорошей переносимостью препарата. Представленные данные могут быть интересны практикующим гинекологам и другим специалистам.



Поступила / Received 25.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2020

Принята в печать / Accepted 24.03.2020

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – **Боровиков И.О.**, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Написание текста – **Боровиков И.О.**, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Редактирование – **Куценко И.И.**, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Сбор и обработка материала – **Горринг Х.И.**, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; **Магай А.С.**, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; **Горбулина А.А.**, студентка 6-го курса лечебного факультета.

Статистическая обработка данных – **Боровиков И.О.**, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; **Магай А.С.**, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии.

Contribution of authors

Research concept and design – **Borovikov I.O.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor; **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor, built up the concept and design of the study.

Writing of the text – **Borovikov I.O.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor; **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor, wrote the text.

Edited by – **Kutsenko I.I.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor, edited the text.

Material gathering and processing – **Gorring Kh.I.**, postgraduate student, Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Magai A.S.**, Senior Laboratory Assistant, Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; **Gorbulina A.A.**, Sixth-Year Student, General Medicine Faculty, collected and processed information.

Statistical processing of data – **Borovikov I.O.**, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor; **Magai A.S.**, Senior Laboratory Assistant, Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, processed statistical data.

Список литературы

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). *Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность)*. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2014; 250 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24071556>.
- Винокурова С.В. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции вирусов папиллом человека. *Успехи молекулярной онкологии*. 2016;2(3):18–25. doi: 10.17650/2313-805X.2016.3.2.18-25.
- Bodily J, Laimins L. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol.* 2011;19(1):33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
- Cheng S, Schmidt-Grimminger D, Murrant T, Broker T.R., Chow L.T. Differentiation-dependent up-regulation of the human papillomavirus E7 gene reactivates cellular DNA replication in suprabasal differentiated keratinocytes. *Genes Dev.* 2015;9(19):2335–2349. doi: 10.1101/gad.9.19.2335.
- Chaiwongkot A., Vinokurova S., Pientong C. et al. Differential methylation of E2 binding sites in episomal and integrated HPV 16 genomes in preinvasive and invasive cervical lesions. *Int J Cancer.* 2013;132(9):2087–2094. doi: 10.1002/ijc.27906.
- Mirabello L., Schiffman M., Ghosh A. et al. Elevated methylation of HPV 16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2013;132(6):1412–1422. doi: 10.1002/ijc.27750.
- Kajitani N., Satsuka A., Kawate A., Sakai H. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. *Front Microbiol.* 2012;3:152. doi: 10.3389/fmicb.2012.00152.
- Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Друх В.М., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Пчелинцева О.И., Андрианова Е.А., Барановский П.М. Клиническое исследование по изучению эффективности суппозитория «Цервикон-ДИМ» при лечении цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и средней степени. *Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии*. 2014;14:1–14. Режим доступа: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/pchelintseva_v14.pdf.
- Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Прилепская В.Н. Дисплазия шейки матки. Роль цитокотерапии в повышении эффективности лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(4):66–71. doi: 10.24411/2303-9698-2019-14005.
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.И. Опыт применения иммуномодулирующего препарата в терапии папилломавирусной инфекции гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2018;3:122–128. doi: 10.18565/aig.2018.3.122-128.
- Абакарова П.Р., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Донников А.Е. Локальная цитокотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. *Гинекология*. 2019;21(1):28–32. doi: 10.26442/20795696.2019.1.190284.
- Долгушина В.Ф., Ахматова А.Н., Телешева Л.Ф., Абрамовских О.С. Персистенция папилломавирусной инфекции у женщин с хроническим цервицитом. *Уральский медицинский журнал*. 2010;3:91–94. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=223369>.
- Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии. *Гинекология*. 2017;19(5):4–9. doi: 10.26442/2079-5696_19.5.4-9.

14. Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(2):101–107. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Papillomavirusnaya-infekciya-ot-rannei-diagnostiki-k-racionalnoi-terapii.html>.
15. Tang Y., Zheng L., Yang S., Li B., Su H., Zhang L.P. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Viral J*. 2017;14(1):84. doi: 10.1186/s12985-017-0751-3.
16. Дубровина С.О., Ардинцева О.А., Красильникова Л.В. и др. К вопросу о диагностике, профилактике и терапии патологии шейки матки. *Гинекология*. 2018;20(5):33–36. doi: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36
17. Зароченцева Н.Б., Джиджихия Л.К. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии: современный взгляд на проблему и пути решения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016;(4):92–101. Режим доступа: http://www.acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/263.html?SSr=5501343b8512ffffffffff27c_07e403190c370a-1719.
18. Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D., Ksieski H.B., Auburn K., Bradlow H.L. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(11):2957–2964. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0698.
19. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Аполихина И.А., Мальцева Л.И., Сутурина Л.В. и др. Исследование эффективности и безопасности препарата на основе дииндолметана у пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN 1-2). *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):91–98. doi: 10.18565/aig.2018.9.91-98.
20. Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I., Williams D.E., Dashwood R.H., Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;263(3):345–351. doi: 10.1016/j.taap.2012.07.007.
21. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *The AAPS J*. 2013;15(3):864–874. doi: 10.1208/s12248-013-9493-3.
22. Semov A., Iourtchenko L., Liu L., Xu Y., Su X., Muyjnek E., Kiselev V., Alakhov V. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424(1):45–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.062.
23. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

References

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (ed.). *Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality)*. M.: Hertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of Russia; 2014; 250 p. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24071556>.
2. Vinokurova S.V. Genetic and epigenetic mechanisms of regulation of human papillomavirus. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology*. 2016;3(2):18–25. (In Russ.) doi: 10.17650/2313-805X.2016.3.2.18-25.
3. Bodily J., Laimins L. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends Microbiol*. 2011;19(1):33–39. doi: 10.1016/j.tim.2010.10.002.
4. Cheng S., Schmidt-Grimminger D., Murant T., Broker T.R., Chow L.T. Differentiation-dependent up-regulation of the human papillomavirus E7 gene reactivates cellular DNA replication in suprabasal differentiated keratinocytes. *Genes Dev*. 2015;9(19):2335–2349. doi: 10.1101/gad.9.19.2335.
5. Chaiwongkot A., Vinokurova S., Pientong C. et al. Differential methylation of E2 binding sites in episomal and integrated HPV 16 genomes in preinvasive and invasive cervical lesions. *Int J Cancer*. 2013;132(9):2087–2094. doi: 10.1002/ijc.27906.
6. Mirabello L., Schiffman M., Ghosh A. et al. Elevated methylation of HPV 16 DNA is associated with the development of high grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer*. 2013;132(6):1412–1422. doi: 10.1002/ijc.27750.
7. Kajitani N., Satsuka A., Kawate A., Sakai H. Productive lifecycle of human papillomaviruses that depends upon squamous epithelial differentiation. *Front Microbiol*. 2012;3:152. doi: 10.3389/fmicb.2012.00152.
8. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Drukh V.M., Muyzhnek E.L., Kuznetsov I.N., Pchelintseva O.I., Andrianova E.A., Baranovskiy P.M. Efficacy of the novel pharmaceutical composition in suppository form comprising DIM in patients with grade 1-2 cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-2). *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenoradiologii = Russian Scientific Center of Roentgenoradiology*. 2014;14:1–14. (In Russ.) Available at: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/pchelintseva_v14.pdf.
9. Mezhevitina E.A., Donnikov A.E., Prilepskaya V.N. Cervical intraepithelial neoplasia. Role of cytokine therapy in treatment efficiency improvement. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2019;7(4):66–71. (In Russ.) doi: 10.24411/2303-9698-2019-14005.
10. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorrin C.I. Experience of using the immunomodulator in the therapy of papillomavirus infection of genitalia in women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;3(3):122–128. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.122-128.
11. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N., Mezhevitina E.A., Donnikov A.E. Local cytokine therapy in a comprehensive treatment of HPV-associated cervical diseases. *Ginekologiya = Gynecology*. 2019;21(1):28–32. (In Russ.) doi: 10.26442/20795696.2019.1.190284.
12. Dolgushina V.F., Akhmatova A.N., Telesheva L.F., Abramovskikh O.S. Persistence of papillomavirus infection in women with chronic cervicitis. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal*. 2010;3(3):91–94. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=223369>.
13. Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. HPV-associated diseases of the cervix. Complex therapy options. *Ginekologiya = Gynecology*. 2017;19(5):4–9. (In Russ.) doi: 10.26442/2079-5696_19.5.4-9.
14. Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R. Papillomavirus infection: From early diagnosis to rational therapy. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(2):101–107. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Papillomavirusnaya-infekciya-ot-rannei-diagnostiki-k-racionalnoi-terapii.html>.
15. Tang Y., Zheng L., Yang S., Li B., Su H., Zhang L.P. Epidemiology and genotype distribution of human papillomavirus (HPV) in Southwest China: a cross-sectional five years study in non-vaccinated women. *Viral J*. 2017;14(1):84. doi: 10.1186/s12985-017-0751-3.
16. Dubrovina S.O., Ardintseva O.A., Krasilnikova L.V. et al. To the question about diagnostics, prevention and therapy of pathology of the cervix. *Ginekologiya = Gynecology*. 2018;20(5):33–36. (In Russ.) doi: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.5.33-36
17. Zarochentseva N.V. Dzhdzhikhiya L.K. Cervical intraepithelial neoplasia: a modern view on the problem and solutions. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2016;(4):92–101. (In Russ.) Available at: http://www.acu-gin-journal.ru/ru/articles_acu/263.html?SSr=5501343b8512ffffffffff27c_07e403190c370a-1719.
18. Sepkovic D.W., Stein J., Carlisle A.D., Ksieski H.B., Auburn K., Bradlow H.L. Diindolylmethane inhibits cervical dysplasia, alters estrogen metabolism, and enhances immune response in the K14-HPV16 transgenic mouse model. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(11):2957–2964. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0698.
19. Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Maltseva L.I., Suturina L.V. et al. Investigation of the efficacy and safety of a diindolylmethane-based drug in patients with cervical intraepithelial neoplasia grades 1-2 (CIN 1-2). *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(9):91–98. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.9.91-98.
20. Beaver L.M., Yu T.W., Sokolowski E.I., Williams D.E., Dashwood R.H., Ho E. 3,3'-Diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;263(3):345–351. doi: 10.1016/j.taap.2012.07.007.
21. Wu T.Y., Khor T.O., Su Z.Y., Saw C.L., et al. Epigenetic modifications of Nrf2 by 3,3'-diindolylmethane in vitro in TRAMP C1 cell line and in vivo TRAMP prostate tumors. *The AAPS J*. 2013;15(3):864–874. doi: 10.1208/s12248-013-9493-3.
22. Semov A., Iourtchenko L., Liu L., Xu Y., Su X., Muyjnek E., Kiselev V., Alakhov V. Diindolylmethane (DIM) selectively inhibits cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;424(1):45–51. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.06.062.
23. Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

Информация об авторах:

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: luzum69@mail.ru

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: bio2302@gmail.com

Горринг Хава Израиловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Магай Антон Сергеевич, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Горбулина Анастасия Александровна, студент шестого курса лечебного факультета, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Information about the authors:

Irina I. Kutsenko, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: luzum69@mail.ru

Igor O. Borovikov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: bio2302@mail.ru

Hava I. Gorrin, Graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Anton S. Magay, Senior laboratory, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Anastasia A. Gorbulina, sixth-year student of the Faculty of Medicine, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла

И.В. Кузнецова^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5541-3767, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Н.Х. Хаджиева², ORCID: 0000-0002-5520-281X, e-mail: Nurzhanna@yandex.ru

¹ Высшая медицинская школа; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3а, стр. 2, оф. 410

² «РЖД-Медицина» поликлиника; 107078, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 5

Резюме

Введение. Гинекологическая заболеваемость подростков и молодых женщин представлена преимущественно функциональными нарушениями, не имеющими отчетливого органического субстрата и возникающими в ответ на действие стрессовых факторов.

Цель: оценить ответ менструального цикла на применение витаминов и растительных экстрактов в циклическом режиме у подростков и молодых женщин со стресс-зависимыми нарушениями ритма менструаций.

Материалы и методы: в наблюдательное исследование были включены 40 женщин 16–28 лет с ановуляторной нормогонадотропной дисфункцией яичников, клинически проявляющейся в виде аномальных маточных кровотечений (n = 7), олигоменореи (n = 29) или аменореи (n = 4), которым рекомендовался 12-недельный прием витаминно-растительного комплекса Тайм-Фактор в качестве добавки к рациону питания. Обследование включало оценку клинических параметров, гормонального профиля крови и вегетативного обеспечения, ультразвуковой мониторинг до начала применения и в 3-м цикле приема комплекса Тайм-Фактор.

Результаты: через 12 недель симптомы вегетативной дисфункции купировались до приемлемого уровня у 62,5% пациенток, значение среднего балла вегетативной дисфункции уменьшилось с $33,8 \pm 11,7$ до $16,8 \pm 3,87$ балла ($p < 0,001$). Сокращение межменструальных интервалов от $51,2 \pm 11,5$ до $32,5 \pm 16,2$ дней ($p < 0,01$) наблюдалось у 65% женщин. Овуляция в заключительном цикле приема комплекса была зарегистрирована у 25% женщин. Отмечена также положительная динамика фолликулогенеза, величины М-эхо и содержания гормонов в плазме крови.

Заключение. Применение комплекса биологически активных компонентов Тайм-Фактор у подростков и молодых женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла улучшает вегетативное обеспечение, качество жизни и оказывает позитивное влияние на характеристики менструального цикла. Метод эффективен при нарушениях цикла по типу олигоменореи и не должен применяться в качестве единственного воздействия у пациенток с аменореей или аномальными маточными кровотечениями.

Ключевые слова: менструальный цикл, стресс, олигоменорея, аменорея, аномальные маточные кровотечения, витамины, растительные экстракты, биологически активные добавки к пище

Для цитирования: Кузнецова И.В., Хаджиева Н.Х. Применение биологически активных добавок при нарушениях менструального цикла. *Медицинский совет.* 2020;(3):32–36. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-32-36.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of biologically active food supplements for menstrual disorders

Irina V. Kuznetsova^{1✉}, ORCID: 0000-0001-5541-3767, e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Nurzhanna Kh. Khadzhiyeva², ORCID: 0000-0002-5520-281X, e-mail: Nurzhanna@yandex.ru

¹ Higher Medical School; Office 410, 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia

² RZD-Medicine Outpatient Clinic; 5, Novaya Basmannaya St., Moscow, 107078, Russia

Abstract

Introduction. Gynecological morbidity in adolescents and young women is presented predominantly by functional disorders that do not have a distinct organic substrate and develop as response to stress factors.

Objective: to evaluate the response of the menstrual cycle to the cyclic intake of vitamins and plant extracts in adolescents and young women with stress-dependent menstrual disorders.

Materials and methods: The observational study included 40 women aged 16–28 years with anovulatory normogonadotropic ovarian dysfunction that clinically manifested as abnormal uterine bleeding (n = 7), oligomenorrhea (n = 29), or amenorrhea (n = 4). The subjects were recommended a 12-week administration of Time Factor vitamin-plant complex as a food supplement. The examination included the assessment of clinical parameters, hormonal blood profile and autonomic balance, ultrasound monitoring before use and in the 3rd cycle of Time-Factor complex administration.

Results: the autonomic dysfunction symptoms reversed to an acceptable level in 62.5% of patients, the average score of autonomic dysfunction decreased from 33.8 ± 11.7 to 16.8 ± 3.87 points ($p < 0.001$) in 12 weeks' time. The menstrual intervals reduced from 51.2 ± 11.5 to 32.5 ± 16.2 days ($p < 0.01$) in 65% of women. Ovulation in the final complex administration cycle was reported in 25% of women. Positive dynamics of folliculogenesis, endometrial thickness and hormone levels in plasma were also observed.

Conclusion. The use of Time Factor biologically active complex in adolescents and young women with stress-dependent menstrual disorders improves autonomic balance, quality of life and has a positive effect on the menstrual cycle characteristics. The method is effective for oligomenorrhea-type menstrual disorders and should not be used as the only remedy in patients with amenorrhea or abnormal uterine bleeding.

Keywords: menstrual cycle, stress, oligomenorrhea, amenorrhea, abnormal uterine bleeding, vitamins, plant extracts, biologically active food supplements.

For citation: Kuznetsova I.V., Khadzhiyeva N.Kh. Use of biologically active food supplements for menstrual disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):32–36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-32-36.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гинекологическая заболеваемость подростков и молодых женщин представлена преимущественно функциональными нарушениями, не имеющими отчетливого органического субстрата и возникающими в ответ на действие стрессовых факторов [1]. Между тем при длительном существовании эти нарушения могут приводить к развитию пролиферативных процессов репродуктивной системы или негативным последствиям со стороны детородной функции, поэтому игнорировать их нельзя.

Причиной функциональных нарушений менструального цикла (НМЦ) может выступать психологический, физический и/или метаболический дистресс, который выражается избыточным выбросом тех или иных гипоталамических и гипофизарных гормонов, нарушающим нормальную деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [2]. Функциональное происхождение НМЦ устанавливается после исключения иных причин расстройства овуляции и менструации, имеющих органическую природу [3]. Проявления функциональных НМЦ варьируют в широком ряду от регулярного менструального цикла с гиполутеинизмом до аменореи. Их нейроэндокринной основой является изменение секреции гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), формирующее гипоталамическую аменорею или гипоталамическую нормогонадотропную дисфункцию. В клинической практике чаще встречаются нарушения овуляции, ассоциированные с гипоталамической дисфункцией.

Функциональные НМЦ по причине своего «центрального» происхождения обычно сопровождаются разнообразными психическими, поведенческими и вегетативными симптомами, существенно снижающими качество жизни [4]. Эти симптомы, в свою очередь, предполагают использование гормональных и негормональных методов терапии. При нормогонадотропных нарушениях цикла негормональная коррекция часто оказывается достаточно эффективной.

В рамках негормонального лечения пациентов с НМЦ обсуждается большое число средств. Традиционно с целью поддержки менструального цикла применяются витамины, в т. ч. антиоксиданты – аскорбиновая кислота и токоферол ацетат, а также фолиевая кислота, необходимая для процессов метилирования ДНК, поддержки быстрорастущих клеточных популяций, предотвращения гипергомоцистеинемии и связанных с этим феноменом окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции [5–7].

Использование альтернативных или вспомогательных средств для коррекции самых разнообразных нарушений прогрессивно выросло в течение последних 10 лет, частота их применения составляет от 26 до 91% [8–12]. Большую популярность приобрели растительные средства, которые содержат биологически активные вещества, обладающие разносторонним действием на эндокринную систему женского организма [12, 13].

Целью настоящего исследования было оценить ответ менструального цикла на применение витаминов и растительных экстрактов в циклическом режиме у подростков и молодых женщин со стресс-зависимыми НМЦ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательное исследование были включены 40 женщин в возрасте 16–28 лет с нарушениями менструального ритма и снижением качества жизни, вызванными гипоталамической дисфункцией на фоне стрессовых событий. Этим женщинам мы рекомендовали, наряду с рациональным питанием, прием биологически активного комплекса Тайм-Фактор. Критериями исключения явились: синдром поликистозных яичников, синдром гиперпролактинемии, некомпенсированное нарушение функции щитовидной железы и коры надпочечников, острые заболевания, в т. ч. на стадии установления диагноза, хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения, терапия препаратами, влияющими на менструальный цикл, структурные причины нарушений ритма менструаций.

При включении в исследование мы оценивали общий и акушерско-гинекологический анамнез, а также текущие характеристики менструального цикла на протяжении 3 последних месяцев. Нарушения ритма менструаций классифицировались как олигоменорея при наличии нормальных по обильности и длительности менструальных кровотечений с интервалом, превышающим 38 дней; аменорея – при отсутствии менструаций на протяжении 6 месяцев, аномальные маточные кровотечения (АМК) – при наличии менструальных кровотечений, превышающих обычные менструации по количеству дней и/или объему теряемой крови, с интервалом более 38 дней.

Все участницы исследования были анкетированы с помощью опросника для выявления признаков вегетативных изменений по методике А.М. Вейна [14]. Опросник позволяет количественно оценить выраженность нарушений вегетативного обеспечения (общая сумма баллов у лиц с нормальным вегетативным обеспечением не превышает 15).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выполнялось на сканере Logiq 500 PRO («GE Medical systems», США) с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков с частотой 3,5–4,5 и 6–7 МГц соответственно. В ходе исследования проводились измерения матки и яичников, оценка толщины и структуры эндометрия. Функция яичников (фолликулогенез, овуляция и лютеогенез) оценивалась у женщин со спонтанными менструациями при выполнении УЗИ трижды с интервалом 7 дней начиная с 6–8-го дня цикла.

Для исследования гормональных показателей забор крови проводился натощак на 3-й день спонтанного или индуцированного менструального кровотечения либо в произвольный день цикла у женщин с аменореей. При выявлении признаков овуляции по данным УЗИ выполняли исследование крови через неделю после овуляции для оценки содержания прогестерона. Концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), эстрадиола и прогестерона определяли иммунохемилюминесцентным методом на автоматизированном анализаторе ADVIA Centaur® фирмы Bayer Diagnostics

(США) и автоматической иммунохемилюминесцентной системе IMMULITE® 2000 фирмы DPC (США).

Оценка исследуемых параметров выполнялась при включении в исследование и через 12 недель после начала приема биологически активного комплекса Тайм-Фактор.

По завершении исследования мы оценивали следующие результаты: изменение качества жизни по динамике жалоб вегетативного характера, изменение клинических характеристик менструального цикла, изменения уровней гормонов, изменение параметров фолликулогенеза по данным УЗИ.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по общепринятой методике с использованием компьютерных статистических программ «Microsoft Excel 2003», «BIOSTAT» version 4,03, «SPSS» version 15,0 (США). Для изучаемых параметров определяли среднюю величину и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 40 женщин, начавших применять Тайм-Фактор в связи с нарушениями ритма менструаций и снижением качества жизни на фоне стрессовых событий. Средний возраст участниц исследования составил 21,3 (3,46) года. Средний возраст наступления менархе составил 12,9 (0,75) года.

Олигоменорея была установлена у 29/40 (72,5%), аменорея – у 4/40 (10%), АМК – у 7/40 (17,5%) женщин. Жалобы, не относящиеся к признакам гинекологических заболеваний, отмечали 33/40 (82,5%) участниц исследования. Головную боль, головокружение отмечали 19 из 40 (47,5%) женщин, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы – 26/40 (32,5%), дыхательные расстройства – 26/40 (32,5%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 17/40 (42,5%); ухудшение и лабильность настроения – 20/40 (50%).

По данным медицинской документации, из экстрагенитальных заболеваний у пациенток имелись: хронический гастрит – 1/40 (2,5%), дискинезия желчевыводящих путей – 2/40 (5%), хронический пиелонефрит – 1/40 (2,5%), фиброзно-кистозная болезнь молочных желез – 2/40 (5%), миопия – 3/40 (7,5%), сколиоз позвоночника – 2/40 (5%). Таким образом, серьезного отягощения соматического анамнеза среди обследованных пациенток не наблюдалось.

Синдром вегетативной дистонии (оценивался по методике А.М. Вейна) был выявлен у 33/40 (82,5%) женщин, средняя выраженность нарушений составила 33,8 (11,7) балла. Отсутствие симптомов вегетативной лабильности наблюдалось только у 2/40 (5%) участниц исследования. Более высокая степень выраженности вегетативных расстройств – 43,3 (6,25) балла была отмечена у пациенток с нарушениями менструальной функции по типу АМК.

ИМТ в пределах 18–24,9 кг/м² зарегистрирован у большинства – 32/40 (80%), ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² – у 5/40 (12,5%), ниже 18 кг/м² – у 3/40 (7,5%) женщин, составив в среднем 22,3 (4,19) кг/м². Характер нарушений менструального цикла варьировал в зависимости от ИМТ: при недостаточной массе тела не было отмечено случаев АМК, а при избыточной массе тела – аменореи.

Средние показатели содержания гормонов в плазме крови не выходили за рамки референсных значений у 36/40 (90%) женщин: ФСГ – 5,13 (1,07) МЕ/л, ЛГ – 3,07 (0,82) МЕ/л, ПРЛ – 207,7 (11,6) мМЕ/л, ТТГ – 1,85 (0,17) мМЕ/л, тестостерон – 1,54 (0,22) нмоль/л, эстрадиол – 130,5 (10,2) пмоль/л. У 4/40 (10%) пациенток отмечались незначительные отклонения: повышение уровня пролактина в двух наблюдениях – 632 и 937 мМЕ/л с присутствием значимого количества макропролактина; в двух наблюдениях – увеличение уровней тестостерона до 2,8 и 3,0 нмоль/л при нормальной концентрации свободного тестостерона.

Исследование завершили 37 женщин, 1/40 (2,5%) участница отказалась от приема препарата из-за аллергической реакции, 2/40 (5%) не явились на контрольный осмотр. Результаты применения комплекса Тайм-Фактор у женщин, выбывших из исследования, трактовались как «отсутствие эффекта» (в расчет клинических параметров включались исходные показатели; все выбывшие из исследования участницы имели НМЦ по типу олигоменореи).

У женщин, завершивших прием биологически активного комплекса Тайм-Фактор, отмечалось улучшение общего самочувствия и показателей вегетативной функции. Через 12 недель симптомы вегетативной дисфункции купировались до приемлемого уровня (<15 баллов) у 25/40 (62,5%) пациенток, значение среднего балла вегетативной дисфункции уменьшилось до 16,8 (3,87) балла.

Улучшение характеристик менструального цикла (сокращение межменструальных интервалов от 51,2 (11,5) до 32,5 (16,2) дней, $p = 0,008$) наблюдалось у 26/40 (65%) женщин, из них 2 исходно имели АМК и 24 – олигоменорею. Ни одна пациентка с аменореей не ответила на модификацию образа жизни.

Овуляция в заключительном цикле приема комплекса биологически активных компонентов Тайм-Фактор была зарегистрирована у 10/40 (25%) женщин, у 6 из них уровень прогестерона за неделю до предполагаемой менструации превышал 30 нмоль/л, порог, демонстрирующий адекватную секрецию прогестерона в фазе расцвета желтого тела. Отмечена также положительная динамика фолликулогенеза, величины М-эхо и содержания гормонов в плазме крови (табл.). Средние показатели абсолютных значений уровней гормонов изменились несущественно, но соотношение ЛГ/ФСГ достоверно повысилось, приблизившись к единице, у женщин, завершивших исследование.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные нами данные позволяют говорить об эффективности комплекса Тайм-Фактор в повышении адаптационных резервов организма и возможности восстановления вследствие этого регулярного ритма менструаций у молодых женщин с гипоталамической стресс-зависимой дисфункцией. Основой нормализации менструального ритма становится улучшение вегетативного обеспечения, восстановление фолликулогенеза, овуляции и роста эндометрия. В результате повышается качество жизни и прогноз стабильной менструальной функ-

● **Таблица.** Динамика эхографических и гормональных показателей у женщин с НМЦ, принимающих комплекс Тайм-Фактор

● **Table.** Changes in ultrasound and hormonal parameters in women with irregular menstruation, who use Time-Factor complex

Показатели	Исходно n = 40	3 мес. применения n = 37	Значимость отличий
Переднезадний размер М-эхо на 6–8 дц, мм (M ± SD)	4,27 ± 2,10	7,09 ± 1,54	p = 0,049
Наличие доминантного фолликула, n (%)	8 (20)	19 (51,35)	p = 0,028
Наличие желтого тела, n (%)	0	10 (25%)	p < 0,001
Индекс ЛГ/ФСГ M(SD)	0,71 ± 0,23	0,96 ± 0,21	p = 0,007

ции у женщин, применяющих комплекс биологически активных веществ Тайм-Фактор как пищевую добавку.

Аналогичные результаты продемонстрировали исследователи, применявшие Тайм-Фактор при реабилитации после апоплексии яичника, НМЦ и предменструальном синдроме, АМК [15–18]. Гормональное лечение при функциональных НМЦ отнюдь не обязательно, поскольку причиной расстройств является не стойкое эндокринное нарушение, а ответ стресс-чувствительной нервной системы на внешний фактор. Ликвидация внешнего стрессора не всегда возможна, и увеличение ресурсов адаптации становится главной целью терапии, в т. ч. модификации образа жизни. Применение витаминов и растительных экстрактов, эффекты которых направлены на восстановление взаимосвязей отдельных звеньев репродуктивной системы и ритма ее функционирования, способно сбалансировать деятельность нейронных сетей гипоталамуса и вернуть нормальную пульсовую секрецию ГнРГ и гонадотропинов.

Комплекс биологически активных веществ Тайм-Фактор представляет вариант давно используемой в гинекологической практике циклической витаминотерапии, дополненной растительными экстрактами, в режиме

двухфазного введения, соответствующего месячному (лунному) биоритму. В течение первой фазы менструального цикла компоненты Тайм-Фактора (витамин Е, рутин, железо, фолиевая и глутаминовая кислоты, экстракт корня имбиря) обеспечивают нормальную регенерацию и пролиферацию эндометрия, предотвращая избыточную воспалительную реакцию и окислительный стресс, кровотоцидность, снижение уровня гемоглобина, положительно влияя на адаптивные процессы в центральной нервной системе [19–22]. Лютеиновая/секреторная фаза менструального цикла поддерживается витамином С, магнием (устранение эмоционального напряжения, легкое спазмолитическое действие), цинком, (противовоспалительный эффект и структурная поддержка рецепторов прогестерона), индол-3-карбинолом (торможение избыточной пролиферации), экстрактом плодов витекса (легкое дофаминомиметическое действие) [5, 23–26].

Применение комплекса биологически активных компонентов Тайм-Фактор не имело успеха у пациенток с аменореей и у 5 из 7 пациенток с АМК. Поэтому женщинам с аменореей и АМК целесообразно назначать гормональную терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение комплекса биологически активных компонентов Тайм-Фактор у подростков и молодых женщин со стресс-зависимыми нарушениями менструального цикла улучшает вегетативное обеспечение, качество жизни и оказывает позитивное влияние на характеристики менструального цикла. Метод эффективен при нарушениях цикла по типу олигоменореи и не должен применяться в качестве единственного воздействия у пациенток с аменореей или аномальными маточными кровотечениями.

Поступила / Received 17.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 31.03.2020

Принята в печать / Accepted 03.04.2020

Список литературы

1. Волев Б.А., Рагимова А.А., Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Современные представления о стресс-зависимых расстройствах менструального цикла. *Акушерство и гинекология*. 2016;(12):34–40. doi: 10.18565/aig.2016.12.34-40.
2. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress reactivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
3. Galoiu S. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 7th ed., Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2014. doi: 10.4183/aeb.2015.134.
4. Бронфман С.А., Агарков В.А., Кудалева Л.М. Симптомы депрессивных и тревожных расстройств у пациенток раннего репродуктивного возраста с функциональными нарушениями менструального цикла. *Актуальные направления научных исследований XXI века: теория и практика*. 2013;(2):43–48. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196171>.
5. Oudemans-van Straaten H.M., Spoelstra-de Man A.M., de Waard M.C. Vitamin C revisited. *Crit Care*. 2014;18(4):460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
6. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M.K., Trost A., Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015;5(2):545–589. doi: 10.3390/biom5020545.
7. Stanhewicz A.E., Alexander L.M., Kenney W.L. Folic acid supplementation improves microvascular function in older adults through nitric oxide-dependent mechanism. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):159–167. doi: 10.1042/CS20140821.
8. Holden S., Davis R., Yeh G. Pregnant Women's Use of Complementary & Alternative Medicine in the United States. *J Alternative Compl Med*. 2014;20(5):A120. doi: 10.1089/acm.2014.5319.abstract.
9. Luny C.A., Fraser S.N. The Use of Complementary and Alternative Medicines Among a Sample of Canadian Menopausal-Aged Women. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(4):335–343. doi: 10.1016/j.jmwh.2009.10.015.
10. Bishop J.L., Northstone K., Green J.R., Thompson E.A. The use of complementary and alternative medicine in pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Complement Ther Med*. 2011;19(6):303–310. doi: 10.1016/j.ctim.2011.08.005.
11. Nordeng H., Bayne K., Havnen G.C., Paulsen B.S. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complement Ther Clin Pract*. 2011;17(3):147–151. doi: 10.1016/j.ctcp.2010.09.002.
12. Smith C.A., Bateson D.J., Weisberg E.A. A survey describing the use of complementary therapies and medicines by women attending a family planning clinic. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13(1):224. doi: 10.1186/1472-6882-13-224.
13. Grant P., Ramasamy S. An Update on Plant Derived Anti-Androgens. *Int J Endocrinol Metabol*. 2012;10(2):497–502. doi: 10.5812/ijem.3644.
14. Вейн А.М. (ред.). *Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика*. М.: Медицинское информационное агентство; 2000. 752 с.
15. Грищенко А.И. Эффективность применения биоактивного комплекса «Тайм-Фактор» у женщин, перенесших апоплексию яичника. *Лекарственный вестник*. 2012;6(8):30–31. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1356691097-drugs-bulletin-2012-8-1666.pdf>.
16. Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Дронова Ю.М., Мубаракшин Э.А., Прокудина Е.А. Новые возможности фармакологической коррекции нарушений менструального цикла. *Акушерство и гинекология*. 2015;(10):125–129. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-farmakologicheskoi-korrekcii-narusenii-menstrualnogo-cikla.html>.

17. Татарова Н.А., Линде В.А., Айрапетян М.С., Жигалова Е.В. Гормономодулирующая и циклическая витаминотерапия нарушений менструального цикла и предменструального синдрома. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;(2):86–90. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonomoduliruyuschaya_i_ciklicheskaya_vitaminoterapiya_narusheniy_menstrualnogo_cikla_i_predmenstrualnogo_sindroma.
18. Ткаченко Л.В., Хамад Н.П., Яхонтова М.А. К проблеме реабилитации пациенток с маточными кровотечениями пубертатного периода. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2016;(3):53–54. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-probleme-reabilitatsii-patsientok-s-matochnymi-krovotocheniyami-pubertatnogo-perioda>.
19. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10(49). doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
20. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):409–414. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
21. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses*. 2011;77(6):1088–1093. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.009.
22. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:541230. doi: 10.1155/2014/541230.
23. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013;(Suppl):6, 8–11. doi: 10.12968/bjcn.2013.18.sup12.s6.
24. Romani A.M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;13:49–79. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_3.
25. Imaeda N., Kuriki K., Fujiwara N., Goto C., Tokudome Y., Tokudome S. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(4):281–288. doi: 10.3177/jnsv.59.281.
26. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575. doi: 10.1055/s-0032-1327831.

References

1. Vole B.A., Ragimova A.A., Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Current concepts of stress-dependent disorders of the menstrual cycle. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2016;(12):34–40. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.12.34-40.
2. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476–494. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
3. Galoiu S. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 7th ed., Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2014. doi: 10.4183/aeb.2015.134.
4. Bronfman S.A., Agarkov V.A., Kudaeva L.M. Symptoms of depressive and anxiety disorders in patients of early reproductive age with functional menstrual disorders. *Aktualnye napravleniya nauchnykh issledovaniy XXI veka: teoriya i praktika = Actual Directions of Scientific Researches of the XXI Century: Theory and Practice*. 2013;(2):43–48. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20196171>.
5. Oudemans-van Straaten H.M., Spoelstra-de Man A.M., de Waard M.C. Vitamin C revisited. *Crit Care*. 2014;18(4):460. doi: 10.1186/s13054-014-0460-x.
6. Rinnerthaler M., Bischof J., Streubel M.K., Trost A., Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015;5(2):545–589. doi: 10.3390/biom5020545.
7. Stanhewicz A.E., Alexander L.M., Kenney W.L. Folic acid supplementation improves microvascular function in older adults through nitric oxide-dependent mechanism. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):159–167. doi: 10.1042/CS20140821.
8. Holden S., Davis R., Yeh G. Pregnant Women's Use of Complementary & Alternative Medicine in the United States. *J Alternative Compl Med*. 2014;20(5):A120. doi: 10.1089/acm.2014.5319.abstract.
9. Lunny C.A., Fraser S.N. The Use of Complementary and Alternative Medicines Among a Sample of Canadian Menopausal-Aged Women. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(4):335–343. doi: 10.1016/j.jmwh.2009.10.015.
10. Bishop J.L., Northstone K., Green J.R., Thompson E.A. The use of complementary and alternative medicine in pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Complement Ther Med*. 2011;19(6):303–310. doi: 10.1016/j.ctim.2011.08.005.
11. Nordeng H., Bayne K., Havnen G.C., Paulsen B.S. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complement Ther Clin Pract*. 2011;17(3):147–151. doi: 10.1016/j.ctcp.2010.09.002.
12. Smith C.A., Bateson D.J., Weisberg E. A survey describing the use of complementary therapies and medicines by women attending a family planning clinic. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13(1):224. doi: 10.1186/1472-6882-13-224.
13. Grant P., Ramasamy S. An Update on Plant Derived Anti-Androgens. *Int J Endocrinol Metabol*. 2012;10(2):497–502. doi: 10.5812/ijem.3644.
14. Veyn A.M. (ed.). *Vegetative disorders: Clinic symptoms, treatment, diagnosis*. M.: Medial News Agency; 2000. 752 p. (In Russ.)
15. Gritsenko A.I. Efficacy of Time Factor bioactive complex in women, who underwent ovarian apoplexy. *Lekarstvennyy vestnik = Drug Information*. 2012;6(8):30–31. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1356691097-drugs-bulletin-2012-8-1666.pdf>.
16. Batishcheva G.A., Mubarakshina O.A., Dronova Yu.N., Mubarakshin E.A., Prokudina Yu.A. Additional possibilities for pharmacological correction of menstrual irregularities. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(10):125–129. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-vozmozhnosti-farmakologicheskoi-korrekcii-narushenii-menstrualnogo-cikla.html>.
17. Tatarova N.A., Linde V.A., Hayrapetyan M.S., Zhigalova E.V. Hormone modulating and cyclic vitamin therapy of menstrual disorders and premenstrual syndrome. *RMZH. Mat' i ditya = RMI*. 2017;(2):86–90. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonomoduliruyuschaya_i_ciklicheskaya_vitaminoterapiya_narusheniy_menstrualnogo_cikla_i_predmenstrualnogo_sindroma/#ixzz6IT6vcQqU.
18. Tkachenko L.V., Khamad N.P., Yakhontova M.A. Revising the issue of rehabilitation of patients with uterine bleeding in puberty. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i подростков = Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2016;(3):53–54. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-probleme-reabilitatsii-patsientok-s-matochnymi-krovotocheniyami-pubertatnogo-perioda>.
19. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10(49). doi: 10.1186/1477-7827-10-49.
20. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):409–414. doi: 10.3109/09513590.2014.906571.
21. Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress. *Med Hypotheses*. 2011;77(6):1088–1093. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.009.
22. Pagano G., Talamanca A.A., Castello G., Cordero M.D., d'Ischia M., Gadaleta M.N. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:541230. doi: 10.1155/2014/541230.
23. Moores J. Vitamin C: a wound healing perspective. *Br J Community Nurs*. 2013;(Suppl):S6, S8–11. doi: 10.12968/bjcn.2013.18.sup12.s6.
24. Romani A.M. Magnesium in health and disease. *Met Ions Life Sci*. 2013;13:49–79. doi: 10.1007/978-94-007-7500-8_3.
25. Imaeda N., Kuriki K., Fujiwara N., Goto C., Tokudome Y., Tokudome S. Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo) and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2013;59(4):281–288. doi: 10.3177/jnsv.59.281.
26. Van Die M.D., Burger H.G., Teede H.J., Bone K.M. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575. doi: 10.1055/s-0032-1327831.

Информация об авторах:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., профессор, негосударственное образовательное частное учреждение дополнительного профессионального образования «Высшая медицинская школа»; 107023, Россия, Москва, ул. Малая Семеновская, д. 3а, стр. 2, оф. 410; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Хаджиева Нуржанна Хусейновна, врач акушер-гинеколог, частное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина» поликлиника; 107078, Россия, Москва, ул. Новая Басманная, д. 5, e-mail: Nurzhanna@yandex.ru

Information about the authors:

Irina V. Kuznetsova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Non-State Educational Private Institution of Continuing Professional Education "Higher Medical School"; Office 410, 3A/2, Malaya Semenovskaya St., Moscow, 107023, Russia; e-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Nurzhanna Kh. Khadzhieva, Obstetrician-Gynecologist, Private Healthcare Institution "Central Clinical Hospital "RZD-Medicine Outpatient Clinic"; 5, Novaya Basmannaya St., Moscow, 107078, Russia; e-mail: Nurzhanna@yandex.ru

Особенности микробиоты влагалища и пути коррекции ее нарушений при доношенной беременности

З.С. Зайдиева^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5270-2915, e-mail: dr.zaydieva@mail.ru

М.К. Меджидова², ORCID: 0000-0001-6938-4207, e-mail: marzhana-m@yandex.ru

¹ Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

² Городская клиническая больница №24, филиал – «Перинатальный центр»; 127287, Россия, Москва, 4-й Вятский переулок, д. 39

Резюме

Введение. Влагалищная микрофлора оказывает непосредственное влияние на здоровье новорожденного, а также на течение послеродового периода у родильниц.

Состав вагинальной микрофлоры роженицы определяет микрофлору конъюнктивы, желудочно-кишечного тракта, кожных покровов новорожденного, которые идентичны микрофлоре родового канала матери, а риск развития инфекционного процесса у новорожденных находится в прямой зависимости от степени обсемененности околоплодных вод. Не менее чем у половины женщин на протяжении беременности выявляются те или иные нарушения влагалищного микроценоза. В процессе исследования были изучены особенности микробиоты влагалища при доношенной беременности и оценена эффективность коррекции ее нарушений при применении препарата Гайномакс.

Цель исследования. Изучить особенности микробиоты влагалища при доношенной беременности и оценить эффективность коррекции ее нарушений при применении препарата Гайномакс.

Материал и методы. На базе консультативно-диагностического отделения родильного дома ГКБ №40 у 72 беременных в сроке гестации 37–39 нед. проводился анализ микроскопического исследования мазков, бактериологического посева на флору из влагалища с чувствительностью к антибиотикам.

В анализ были включены результаты микроскопического исследования мазков из влагалища и цервикального канала, окрашенных по методу Грама: бактериологический анализ влагалищного содержимого путем культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов на специальных питательных средах; метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени («Фемофлор-16»), включающий определение широкого спектра микроорганизмов. Для получения адекватных результатов использовали только образцы с достаточным количеством клеток, попавших в пробирку с анализируемой пробой, и достаточной общей бактериальной массой. Учитывались пробы, в которых количество ДНК-клеток человека было больше 10⁴ геном-эквивалентов (ГЭ) в образце, это показатель качества взятия мазка (КВМ).

Результаты: у беременных группы инфекционного риска с высокой частотой выявлены дисбиотические состояния влагалища с развитием бактериального вагиноза, вагинального кандидоза и неспецифического вагинита. Пациенткам проведена санация влагалища перед родами.

Отличный эффект был получен у 33/72 (49,2%) женщин, хороший — у 21/72 (31,4%) пациенток, удовлетворительный — у 13/72 (19,4%), что указывает на полностью оправданные ожидания от выбранного метода лечения.

Заключение: применение вагинальных суппозиториев Гайномакс является обоснованным и быстрым методом санации влагалища перед родами.

Ключевые слова: беременность, микробиота влагалища, лактобациллы, вагинальная микрофлора

Для цитирования: Зайдиева З.С., Меджидова М.К. Особенности микробиоты влагалища и пути коррекции ее нарушений при доношенной беременности. *Медицинский совет.* 2020;(3):38–43. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-38-43.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the vaginal microbiota and ways of correction of its disorders in case of full-term pregnancy

Zulya S. Zaydieva^{1✉}, ORCID: 0000-0002-5270-2915, e-mail: dr.zaydieva@mail.ru

Marzhana K. Medzhidova², ORCID: 0000-0001-6938-4207, e-mail: marzhana-m@yandex.ru

¹ City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman; 123001, Russia, Moscow, Hospital's Square, d. 2

² City Clinical Hospital № 24, branch – "Perinatal Centre"; 39, 4th Vyatsky lane, Moscow, 127287, Russia

Abstract

Introduction. The vaginal microflora has a direct impact on the health of a newborn child, as well as during the postpartum period in new mothers.

The composition of the vaginal microflora of a new mother determines the microflora of her conjunctiva, gastrointestinal tract, and the skin of the newborn, which are identical to the microflora of the mother's birth canal, and the risk of infection in newborns is directly related to the degree of amniotic fluid insemination. At least half of women have some kind of vaginal microceno- sis disorder during pregnancy. In the course of the study, the peculiarities of vaginal microbiota in a full-term pregnancy were studied and the effectiveness of correction of vaginal microceno- sis abnormalities when applying the preparation Gaynomax was assessed.

Aim of the study. To study the peculiarities of the vaginal microbiota in case of full-term pregnancy and to evaluate the effectiveness of correction of its abnormalities when applying the preparation Gaynomax.

Materials and methods. On the basis of City Clinical Hospital No. 40, separate subdivision "Maternity hospital", clinical and diagnostic department 72 pregnant women in the gestation period of 37-39 weeks the analysis of microscopic examination of vaginal swabs culture and sensitivity test was performed.

The analysis included the results of a microscopic study of vaginal and cervical swabs stained using the Gram method. Bacteriological analysis of the vaginal content by cultivating aerobic and anaerobic microorganisms on special nutrient media. PCR method with real-time detection of results (Femoflor 16), including the determination of a wide range of microorganisms. To obtain adequate results, only samples with a sufficient number of cells caught in the test tube with the analyzed sample and sufficient total bacterial mass were used. Samples in which the number of DNA of human cells was more than 104 genome equivalents (GE) in the sample were taken into account, this is a swab quality indicator (SQI).

The results: In pregnant women with high frequency infectious risk group, vaginal dysbiotic conditions were revealed with development of bacterial vaginosis, vaginal candidiasis and nonspecific vaginitis. Vaginal sanitation was carried out in patients. Excellent effect was obtained in 33/72 (49,2%) women, good effect - in 21/72 (31,4%) patients, satisfactory - in 13/72 (19,4%), which indicates fully justified expectations from the chosen treatment method.

Conclusion: The use of Gaynomax vaginal suppositories is a reasonable and quick method of vaginal sanitation before delivery.

Keywords: pregnancy, microbiota, vagina, lactobacilli, vaginal microflora

For citation: Zaydiyeva Z.S., Medzhidova M.K. Features of the vaginal microbiota and ways of correction of its disorders in case of full-term pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):38–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-38-43.

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

ВВЕДЕНИЕ

С момента первых исследований микробиологического состава влагалища человека лактобациллы считаются преобладающими представителями нормальной микробиоты [1–5]. Молочнокислыми бактериями, которые были выращены из вагинальных образцов здоровых женщин, являются *Lactobacillusjensenii*, *L. casei*, *L. gasseri*, *L. crispatus*, *L. Plantarum*, *L. fermentum*, *L. cellobiosus*, *L. Brevis* и *L. salivarius* [6–8].

Разнообразный спектр других бактерий в виде стафилококков, стрептококков, гарднерелл, определенных видов микоплазменной инфекции, грибов рода *Candida* и т. д. может присутствовать во влагалище в небольшом количестве, он позволяет сохранять баланс микробиоты в нужных соотношениях [9, 10].

Понятие нормальной микрофлоры влагалища относительно индивидуально и отличается не только в различные периоды развития женского организма, но и в связи с принадлежностью к разным этническим группам и даже географическому месту обитания [11].

В последние годы в связи с достижениями в области секвенирования ДНК-технологий и снижением затрат наши знания о вагинальной микрофлоре значительно обогатились.

Однако до сих пор вопрос о изменении состава микрофлоры влагалища при беременности остается спорным. В недавнем прошлом считалось, что микрофлора влагалища за время беременности изменяется мало. Однако исследования последних лет показали, что микроценоз влагалища на протяжении беременности претерпевает значительные изменения [1, 5, 9, 12].

Влагалищная микрофлора при беременности представлена широким спектром анаэробных и аэробных микроорганизмов [13, 14]. При нормоценозе количество микроорганизмов во влагалище составляет 10^5 – 10^9 КОЕ/мл.

К основной микрофлоре относятся лакто- и бифидобактерии, молочнокислые стрептококки, которые составляют 87–98% биотопа влагалища [8, 15, 16].

В период гестации под влиянием гормонов желтого тела слизистая оболочка влагалища утолщается, эластичность клеток промежуточного слоя увеличивается, синтез гликогена в них осуществляется с максимальной интенсивностью, создавая благоприятные условия для жизнедеятельности лактобактерий. Лактобактерии метаболизируют гликоген до глюкозы и в конечном счете до молочной кислоты. Последняя, с одной стороны, поддерживает кислую реакцию влагалищного содержимого (pH 3,8–4,4), необходимую для роста лактобактерий, а с другой – создает неблагоприятные условия для жизнедеятельности кислотоустойчивых бактерий, обеспечивающих защитный механизм путем конкуренции с патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [8, 17].

Особое значение в поддержании нормального микроценоза во влагалище принадлежит лактобактериям, вырабатывающим перекись водорода, частота выявления которых колеблется от 46,5 до 100%, и их количество в норме составляет 10^5 – 10^9 КОЕ/мл [1, 16, 18, 19]. Перекись-продуцирующие лактобактерии при взаимодействии с пероксидазой из цервикальной слизи и галоидными соединениями подавляют размножение многих патогенных микроорганизмов, а снижение их концентрации или исчезновение способствуют развитию инфекционных заболеваний [1, 2, 20, 21].

Кроме лактобактерий, у беременных с нормальным биоценозом влагалища в низких титрах 10^2 – 10^3 КОЕ/мл выделяют сапрофитные и условно-патогенные микроорганизмы: бифидобактерии – у 32%, коринобактерии и пропионобактерии – у 24%, облигатные анаэробы – у 30,9%, гарднереллы – у 6–65% [6, 22–24].

Сопутствующая микрофлора представлена в основном аэробными, факультативно-анаэробными и строгими анаэробными микроорганизмами. Они являются синергистами основной влагалищной микрофлоры. Удельный вес их в сумме не превышает 5–8% [25, 26]. По мере прогрессирования беременности численность транзитных микроорганизмов снижается и увеличивается количество лактобацилл [11]. По мнению других исследователей, патогенная и условно-патогенная флора к концу беременности составляют 51,4% [26, 27]. Это свидетельствует о снижении самоочищающейся способности влагалища в процессе гестации.

В норме к родам снижается уровень микробного обсеменения родовых путей при максимальном доминировании лактобацилл, и роды происходят в условиях преобладания ацидофильных бактерий, обеспечивающих колонизационную резистентность родового канала. Влагалищная микрофлора оказывает непосредственное влияние на здоровье новорожденного, а также на течение послеродового периода у родильниц [2, 9, 28, 29].

В процессе родов происходит первичная контаминация организма ребенка вагинальной микрофлорой матери. Состав вагинальной микрофлоры роженицы определяет микрофлору конъюнктивы, желудочно-кишечного тракта, кожных покровов новорожденного, которые идентичны микрофлоре родового канала матери, а риск развития инфекционного процесса у новорожденных находится в прямой зависимости от степени обсемененности околоплодных вод. Не менее чем у половины женщин на протяжении беременности выявляются те или иные нарушения влагалищного микроценоза [22, 23]. По одним литературным данным, нарушения микроценоза влагалища беременных выявляются у 50,1–62%, тогда как, по другим источникам, эта цифра достигает 72% [2, 8, 10, 16, 21, 30].

Стрижаков и соавт. указывают, что частота нарушений микроценоза родовых путей у женщин группы риска акушерской патологии во время беременности составляет в среднем 40–65% [22].

Все вышеизложенное определило цель для проведения данного исследования: изучить особенности микробиоты влагалища при доношенной беременности и оценить эффективность коррекции ее нарушений при применении препарата Гайномакс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе консультативно-диагностического отделения родильного дома ГКБ №40 г. Москвы нами были обследованы 72 беременные в сроке гестации 37–40 нед. На этапе сбора анамнеза эти женщины были отнесены в группу риска по возможности развития нарушений микробиоты влагалища и, как следствие, инфекционных осложнений у матери и плода. В анализ были включены результаты микроскопического исследования мазков из влагалища и цервикального канала, окрашенных по методу Грама. Проведен бактериологический анализ влагалищного содержимого путем культивирования аэроб-

ных и анаэробных микроорганизмов на специальных питательных средах. Вместе с тем использовался метод ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени («Фемофлор-16»), включающий определение широкого спектра микроорганизмов. Для получения адекватных результатов использовали только образцы с достаточным количеством клеток, попавших в пробирку с анализируемой пробой и достаточной общей бактериальной массой. Учитывались пробы, в которых количество ДНК-клеток человека было больше 10^4 геном-эквивалентов (ГЭ) в образце, это показатель качества взятия мазка (КВМ). Величина общей бактериальной массы (ОБМ) для адекватной оценки биоценоза должна содержать не менее 10^6 ГЭ/образец. Количественная оценка влагалищной микрофлоры проводилась как в абсолютных, так и в относительных показателях ОБМ. Они были представлены в двух форматах: разницы десятичных lg-количества соответствующей группы микроорганизмов и ОБМ и в процентах по отношению к ОБМ.

Обработка результатов исследования проводилась с помощью программы Statistica 10,0 SPSS 13.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При микроскопии оценивалось количество эпителия, характер микрофлоры, наличие патогенной флоры, ключевых клеток, количество лейкоцитов. В соответствии с критериями интерпретации мазка характер микрофлоры влагалища распределился следующим образом. У 7/72 (9,7%) пациенток был выявлен нормоценоз, у 39/72 (54,2%) – бактериальный вагиноз, у 26/72 (36,1%) – неспецифический вагинит. При анализе бактериологического исследования было выявлено, что рост микрофлоры на стандартных средах отмечался во всех образцах. Монокультура – только у 8/72 (11,1%) человек, в то время как все остальные беременные – 64/72 (88,9%) имели ассоциации из двух и более микроорганизмов, представленных в основном факультативно – анаэробной микрофлорой. Наиболее часто высевалась *Lactobacillus* spp. – представитель нормальной микробиоты влагалища в титре менее 10^3 – в комбинации с представителями условно-патогенной микрофлоры, *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp. в титре 10^4 – 10^6 . Из 8 человек, у которых была выделена монокультура, в 75% высевались грибы рода *Candida*, в 25% – *E. coli*, *Enterococcus* spp.

Определение количества микроорганизмов с помощью методики ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени выявило выраженное преобладание анаэробной микрофлоры и грибов рода *Candida*.

С высокой частотой у 41/72 (56,9%) выявлялись представители облигатно анаэробной микрофлоры: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Porphyromonas* spp., анаэробы – *Leptotrichia* spp. в титрах $10^{4,2-4,3}$. У 47/72 (65,2%) пациенток в патологических концентрациях высевались грибы рода *Candida*.

Mycoplasma hominis была выявлена в 2/72 (2,7%) случаях в титре 10^4 , *Ureaplasma* (*urealyticum*, *parvum*) в диа-

гностически значимых титрах выявлялась значительно чаще – у 13/72 (18,1%) пациенток.

Таким образом, у беременных группы инфекционного риска перед родами с высокой частотой выявлялись дисбиотические состояния влагалища с развитием неспецифических вагинитов, бактериальных вагинозов и кандидозных кольпитов. Учитывая высокий риск возможных осложнений для матери и плода, нами была проведена местная санация влагалища современным препаратом Гайномакс, позволяющим скорректировать выявленные нарушения коротким курсом терапии. Описанная в инструкции препарата альтернативная трехдневная схема лечения в нашем случае являлась весьма актуальной, т. к. позволяла вылечить пациентку в тот небольшой отрезок времени, который оставался до родов. С другой стороны, с учетом выявленных нарушений и согласно показаниям, описанным в инструкции препарата, данный вид лечения был абсолютно патогенетически обоснованным.

Гайномакс – суппозитории вагинальные, содержат в 1 свече тиоканазол 100 мг и тинидазол 150 мг. Это препарат с антибактериальным, противопаразитарным и противогрибковым действием для местного применения. Тиоканазол – синтетическое противогрибковое средство, активное против грибов рода *Candida* и других дерматофитов. Тинидазол эффективен в отношении как протозойных возбудителей, так и большинства анаэробных бактерий. Показан при кандидозных кольпитах, неспецифических вагинитах и микст-инфекциях.

При проведении исследования было учтено, что препарат противопоказан при применении в I триместре беременности, во II и III применение препарата возможно, если потенциальная польза больше рисков. Фармакокинетика препаратов такова, что при интравагинальном применении абсорбция активных компонентов незначительна. Отсутствие в инструкции к препарату ограничений применения в III триместре беременности, включение в исследование пациентов (женщины с нормальной доношенной беременностью) и короткий курс лечения дали возможность провести данную работу.

В нашем исследовании, учитывая необходимость в достижении эффекта в кратчайшие сроки, применялась альтернативная схема терапии препаратом Гайномакс: по 1 суппозиторию два раза в день, утром и вечером, в течение 3 дней. Эффект от терапии оценивался через 14 дней после окончания укороченного курса терапии, соответственно, в 39–41-ю нед. Из 72 беременных, первоначально вошедших в группу исследования, лечение получили все,

однако повторные анализы были взяты только у 67. Остальные 5 человек к моменту контроля были родоразрешены и исключены из группы исследования. У всех 67 беременных мы получили эффект от проведенной терапии, который имел как клинические, так и лабораторные подтверждения.

Оценку результата мы проводили, разделив оставшихся в исследовании женщин на 3 группы. Группа 1 – отличный эффект мы получили у 33/67 (49,2%) женщин. В данной группе полностью отсутствовали жалобы со стороны пациенток. «Фемофлор-16» – контроль взятия материала соответствовал необходимым критериям, определялся абсолютный нормоценоз, условно-патогенная микрофлора и дрожжеподобные грибы соответствовали критериям нормы, патогены не выявлялись, микроскопию влагалищного отделяемого и бактериологический посев на флору оценивали как нормоценоз.

Группа 2 – хороший эффект был достигнут у 21/67 (31,4%) беременных. В группу были включены женщины, у которых полностью отсутствовали жалобы. «Фемофлор-16» – контроль взятия материала соответствовал необходимым критериям, определялся абсолютный нормоценоз или умеренный дисбиоз, условно-патогенная микрофлора и дрожжеподобные грибы соответствовали критериям нормы, патогены не выявлялись, микроскопию влагалищного отделяемого и бактериологический посев на флору оценивали как нормоценоз.

Группа 3 – удовлетворительный эффект у 13/67 (19,4%) беременных. В данной группе в 3/67 (4,4%) случаях сохранялись незначительные жалобы. «Фемофлор-16» – контроль взятия материала соответствовал необходимым критериям. В 7/67 (10,4%) случаях определялся умеренный дисбиоз. Условно-патогенная микрофлора и дрожжеподобные грибы не соответствовали критериям нормы у 3/67 (2%) пациенток. При сочетании двух и более отклонений эффект оценивался как удовлетворительный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение вагинальных суппозитория Гайномакс является обоснованным и быстрым методом санации влагалища перед родами. Результаты исследования могут быть интересны практикующим гинекологам и другим заинтересованным специалистам.



Поступила / Received 06.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2020
Принята в печать / Accepted 21.03.2020

Список литературы

1. Анкирская А.С., Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Бактериальный вагиноз: особенности клинического течения, диагностика и лечение. *PMЖ*. 1998;(5):276–282. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/BAKTERIALNYIY_VAGINOZ_OSOBENOSTI_KLINICHESKOGO_TENCHENIYA_DIAGNOSTIKA_I_LECHENIE.
2. Сидорова И.С. Микробиоценоз половых путей женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2005;(2):7–9. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=123624>.
3. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islam M.R., Forney L.J. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology*. 2004;150(8):2565–2573. doi: 10.1099/mic.0.26905-0.
4. Bartlett J.G., Polk B.F. Bacterial Flora of the Vagina: Quantitative Study. *Reviews of Infectious Diseases*. 1984;6(Suppl. 1):567–572. doi: 10.1093/cnids/6.Supplement_1.S67.
5. Larsen B., Monif G.R. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(4):69–77. doi: 10.1086/318710.
6. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н., Говорун В.М., Минаев В.И., Зайцева С.В., Липова Е.В., Баткаев Э.А. *Бактериальный вагиноз: пособие для врачей*. М.: Литех; 2003. 56 с.

7. Antonio M.A., Hawes S.E., Hillier S.L. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis.* 1999;180(6):1950–1956. doi: 10.1086/315109.
8. Hillier S.L. The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1998;14(Suppl 1):17–21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9581879>.
9. Hill J.E., Goh S.H., Money D.M. et al. Characterization of vaginal microflora of healthy, nonpregnant women by chaperonin-60 sequence-based methods. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;193(3):682–692. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.094.
10. Hyman R.W., Fukushima M., Diamond L., Kumm J., Giudice L.C., Davis R.W. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(22):7952–7957. doi: 10.1073/pnas.0503236102.
11. Reid G., Bruce A.W., Fraser N., Heinemann C., Owen J., Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;30(1):49–52. doi: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb01549.x.
12. Wilks M., Tabaqchali S. Quantitative bacteriology of the vaginal flora during the menstrual cycle. *Journal of Medical Microbiology.* 1987;24(3):241–245. doi: 10.1099/00222615-24-3-241.
13. Burton J.P., Cadieux P.A., Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Applied and Environmental Microbiology.* 2003;69(1):97–101. doi: 10.1128/aem.69.1.97-101.2003.
14. Goplerud C.P., Ohm M.J., Galask R.P. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and puerperium. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126(7):858–868. doi: 10.1016/0002-9378(76)90674-8.
15. Tärnberg M., Jakobsson T., Jonasson J., Forsum U. Identification of randomly selected colonies of lactobacilli from normal vaginal fluid by pyrosequencing of the 16S rDNA variable V1 and V3 regions. *APMIS.* 2002;110(11):802–810. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.1101106.x.
16. Verhelst R., Verstraeten H., Claeys G. et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiology.* 2004;4:16. doi: 10.1186/1471-2180-4-16.
17. Rogosa M., Sharpe M.E. Species differentiation of human vaginal lactobacilli. *Journal of General Microbiology.* 1960;23(1):197–201. doi: 10.1099/00221287-23-1-197.
18. Marco J., Coolen M.J.L., Post E., Davis C.C., Forney L.J. Characterization of microbial communities found in the human vagina by analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms of 16S rRNA genes. *Applied and Environmental Microbiology.* 2005;71(12):8729–8737. doi: 10.1128/AEM.71.12.8729-8737.2005.
19. Reid G., McGroarty J.A., Tomczek L., Bruce A.W. Identification and plasmid profiles of *Lactobacillus* species from the vagina of 100 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1996;15(1):23–26. doi: 10.1111/j.1574-695X.1996.tb00354.x.
20. Eschenbach D.A., Thwin S.S., Patton D.L. et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clinical Infectious Diseases.* 2000;30(6):901–907. doi: 10.1086/313818.
21. Redondo-Lopez V., Cook R.L., Sobel J.D. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Reviews of Infectious Diseases.* 1990;12(5):856–872. doi: 10.1093/clinids/12.5.856.
22. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Баев О.Р., Буданов П.В. Генитальные инфекции. М.: Династия; 2003. 134 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002430403>.
23. Levison M.E., Corman L.C., Carrington E.R., Kaye D. Quantitative microflora of the vagina. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1977;127(1):80–85. doi: 10.1016/0002-9378(77)90318-0.
24. Reid G., Charbonneau D., Erb J., Kochanowski B., Beuerman D., Poehner R., Bruce A.W. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Reuteri* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2003;35(2):131–134. doi: 10.1016/S0928-8244(02)00465-0.
25. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. СПб.: Нева-Люкс; 2001. 364 с.
26. Мартиканен З.М., Деркач О.И., Головачева С.Н., Зацюрская С.Л. и соавт. Формирование вагинального микробиоценоза в послеродовом периоде при использовании различных эубиотических препаратов. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2001;(2):58–61. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=61710>.
27. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Jolley P.T., Vigneswaran R., McDonald P.J. Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth. *J Infect Dis.* 1994;170(3):724–728. doi: 10.1093/infdis/170.3.724.
28. Казесалу Р.Х. Об анаэробной микрофлоре влагалища беременных в I и II триместрах беременности. *Антибиотики и колонизационная резистентность.* 1990;(9):47–53.
29. Marrazzo J.M., Koutsky L.A., Eschenbach D.A., Agnew K., Stine K., Hillier S.L. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *Journal of Infectious Diseases.* 2002;185(9):1307–1313. doi: 10.1086/339884.
30. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., Forney L.J. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(1):11–18. doi: 10.1016/j.jpap.2008.01.073.

References

1. Ankirskaya A.S., Prilepskaya V.N., Bayramova G.R., Murav'yeva V.V. Bacterial vaginosis: features of the clinical course, diagnosis and treatment. *RMZh = RMJ.* 1998;(5):276–282. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/BAKTERIALNYI_VAGINOZ_OSOBENNOSTI_KLINICHESKOGO_TECHENIYA_DIAGNOSTIKA_I_LECHENIE.
2. Sidorova I.S. Microbiocenosis of reproductive tract of women of reproductive age. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2005;(2):7–9. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=123624>.
3. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G., Davis C.C., Islam M.R., Forney L.J. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology.* 2004;150(8):2565–2573. doi: 10.1099/mic.0.26905-0.
4. Bartlett J.G., Polk B.F. Bacterial Flora of the Vagina: Quantitative Study. *Reviews of Infectious Diseases.* 1984;6(Suppl. 1):S67–S72. doi: 10.1093/clinids/6.Supplement_1.S67.
5. Larsen B., Monif G.R. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;32(4):69–77. doi: 10.1086/318710.
6. Kudryavtseva L.V., Il'ina E.N., Govorun V.M., Minayev V.I., Zaytseva S.V., Lipova E.V., Batkayev E.A. *Bacterial vaginosis: manual for doctors.* M.: Litekh; 2003. 56 p. (In Russ.)
7. Antonio M.A., Hawes S.E., Hillier S.L. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. *J Infect Dis.* 1999;180(6):1950–1956. doi: 10.1086/315109.
8. Hillier S.L. The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1998;14(Suppl 1):S17–S21. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9581879>.
9. Hill J.E., Goh S.H., Money D.M. et al. Characterization of vaginal microflora of healthy, nonpregnant women by chaperonin-60 sequence-based methods. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;193(3):682–692. doi: 10.1016/j.ajog.2005.02.094.
10. Hyman R.W., Fukushima M., Diamond L., Kumm J., Giudice L.C., Davis R.W. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(22):7952–7957. doi: 10.1073/pnas.0503236102.
11. Reid G., Bruce A.W., Fraser N., Heinemann C., Owen J., Henning B. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;30(1):49–52. doi: 10.1111/j.1574-695X.2001.tb01549.x.
12. Wilks M., Tabaqchali S. Quantitative bacteriology of the vaginal flora during the menstrual cycle. *Journal of Medical Microbiology.* 1987;24(3):241–245. doi: 10.1099/00222615-24-3-241.
13. Burton J.P., Cadieux P.A., Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation. *Applied and Environmental Microbiology.* 2003;69(1):97–101. doi: 10.1128/aem.69.1.97-101.2003.
14. Goplerud C.P., Ohm M.J., Galask R.P. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and puerperium. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;126(7):858–868. doi: 10.1016/0002-9378(76)90674-8.
15. Tärnberg M., Jakobsson T., Jonasson J., Forsum U. Identification of randomly selected colonies of lactobacilli from normal vaginal fluid by pyrosequencing of the 16S rDNA variable V1 and V3 regions. *APMIS.* 2002;110(11):802–810. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.1101106.x.
16. Verhelst R., Verstraeten H., Claeys G. et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. *BMC Microbiology.* 2004;4:16. doi: 10.1186/1471-2180-4-16.
17. Rogosa M., Sharpe M.E. Species differentiation of human vaginal lactobacilli. *Journal of General Microbiology.* 1960;23(1):197–201. doi: 10.1099/00221287-23-1-197.

18. Marco J., Coolen M.J.L., Post E., Davis C.C., Forney L.J. Characterization of microbial communities found in the human vagina by analysis of terminal restriction fragment length polymorphisms of 16S rRNA genes. *Applied and Environmental Microbiology*. 2005;71(12):8729–8737. doi: 10.1128/AEM.71.12.8729-8737.2005.
19. Reid G., McGroarty J.A., Tomeczek L., Bruce A.W. Identification and plasmid profiles of Lactobacillus species from the vagina of 100 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1996;15(1):23–26. doi: 10.1111/j.1574-695X.1996.tb00354.x.
20. Eschenbach D.A., Thwin S.S., Patton D.L. et al. Influence of the normal menstrual cycle on vaginal tissue, discharge, and microflora. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(6):901–907. doi: 10.1086/313818.
21. Redondo-Lopez V., Cook R.L., Sobel J.D. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Reviews of Infectious Diseases*. 1990;12(5):856–872. doi: 10.1093/clinids/12.5.856.
22. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Bayev O.R., Budanov P.V. *Genital infections*. Moscow: Dinastiya; 2003. 134 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002430403>.
23. Levison M.E., Corman L.C., Carrington E.R., Kaye D. Quantitative microflora of the vagina. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1977;127(1):80–85. doi: 10.1016/0002-9378(77)90318-0.
24. Reid G., Charbonneau D., Erb J., Kochanowski B., Beuerman D., Poehner R., Bruce A.W. Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Reuteri RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2003;35(2):131–134. doi: 10.1016/S0928-8244(02)00465-0.
25. Kira E.F. *Bacterial vaginosis*. St. Petersburg: Neva-Lux; 2001. 364 p. (In Russ.)
26. Martikaynen Z.M., Derkach O.I., Golovacheva S.N., Zatsiorskaya S.L. et al. Formation of vaginal microbiocenosis in the postpartum period when using various eubiotic drugs. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2001;(2):58–61. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=61710>.
27. McDonald H.M., O'Loughlin J.A., Jolley P.T., Vigneswaran R., McDonald P.J. Changes in vaginal flora during pregnancy and association with preterm birth. *J Infect Dis*. 1994;170(3):724–728. doi: 10.1093/infdis/170.3.724.
28. Kazesalu R.K.H. On the anaerobic vaginal microflora of pregnant women in the I and II trimesters of pregnancy. *Antibiotics and colonization resistance*. 1990;(9):47–53.
29. Marrazzo J.M., Koutsky L.A., Eschenbach D.A., Agnew K., Stine K., Hillier S.L. Characterization of vaginal flora and bacterial vaginosis in women who have sex with women. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(9):1307–1313. doi: 10.1086/339884.
30. Yamamoto T., Zhou X., Williams C.J., Hochwalt A., Forney L.J. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2009;22(1):11–18. doi: 10.1016/j.jpjag.2008.01.073.

Информация об авторах:

Зайдиева Зуля Семеновна, к.м.н., врач акушер-гинеколог Перинатального центра, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы»; 123001, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; e-mail: dr.zaydieva@mail.ru

Меджидова Маржана Капуровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог филиала – «Перинатальный центр», Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москвы; 127287, Россия, Москва, 4-й Вятский переулок, д. 39; e-mail: marzhana-m@yandex.ru

Information about the authors:

Zulya S. Zaydiyeva, Cand. of Sci. (Med), obstetrician-gynecologist of the Perinatal Centre, State Budgetary Institution of Healthcare of Moscow "City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman of the Department of Healthcare of Moscow"; 2, Gospital'naya Square, Moscow, 123001, Russia; e-mail: dr.zaydieva@mail.ru.

Marzhana K. Medzhidova, Cand. of Sci. (Med), obstetrician-gynecologist of the branch – "Perinatal Center", City Clinical Hospital No. 24 of the Moscow City Healthcare Department; 39, 4th Vyatsky lane, Moscow, 127287, Russia; e-mail: marzhana-m@yandex.ru

Запоры у беременных. Подходы к терапии

А.В. Соловьева✉, ORCID: 0000-0001-6711-1563, e-mail: av_soloveva@mail.ru

К.С. Ермоленко, ORCID: 0000-0003-4408-1378, e-mail: z.kristinast@yandex.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Запор – одна из самых распространенных проблем. Около половины беременных женщин сталкиваются с задержкой стула, которая возникает вследствие физиологических изменений в организме женщины: действия прогестерона, роста матки и других причин, может быть причиной осложнений беременности, родов и послеродового периода и требует лечения. Однако среди акушеров-гинекологов это состояние обсуждается недостаточно. По наблюдению авторов, значимость проблемы недооценена. Согласно имеющимся клиническим данным, приведенным в тексте статьи, нарушение биоценоза кишечника вследствие хронического колостаз у беременных может стать предрасполагающим фактором бактериального вагиноза. Кроме того, запоры у беременных – один из факторов риска увеличения частоты преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод, рождения маловесных детей и других осложнений. По этим причинам проблема требует пристального внимания медицинского сообщества. В статье приведены основные данные о причинах, эндокринных, метаболических и других предпосылках запоров, особенностях их проявлений во время беременности, возможных осложнениях, современных медикаментозных и немедикаментозных методах лечения, возможностях коррекции образа жизни.

Представлен перечень основных лекарственных средств для лечения запора, описаны показания и противопоказания к их применению во время беременности, а также перечислены побочные эффекты. Во II и III триместрах возможно применение пикосульфата натрия, который в течение короткого времени восстанавливает пассаж кала в кишечнике и не противопоказан при беременности. Рассмотрены возможности использования препарата в практике акушеров-гинекологов.

Ключевые слова: запор, причины, осложнения беременности, осложнения родов, пикосульфат натрия

Для цитирования: Соловьева А.В., Ермоленко К.С. Запоры у беременных. Подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020;(3):44–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-44-47.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Constipation in pregnancy. Approaches to the treatment

Alina V. Solovyeva✉, ORCID: 0000-0001-6711-1563, e-mail: av_soloveva@mail.ru

Kristina S. Ermolenko, ORCID: 0000-0003-4408-1378, e-mail: z.kristinast@yandex.ru

RUDN University; 8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Constipation is one of the most common problems. About half of pregnant women experience stool retention, which occurs due to maternal physiological changes in pregnancy: the action of progesterone, uterine growth and other causes, can cause complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period and requires treatment. However, this condition is not discussed enough among obstetrician-gynecologists. In the authors' opinion, the importance of the problem is underestimated.

The clinical data provided in the text of the article show that intestinal biocenosis disorder due to chronic colostasis in pregnant women can become a predisposing factor for bacterial vaginosis. In addition, constipation in pregnancy is one of the risk factors that may increase the rate of preterm birth, premature rupture of membranes, birth of small-for-date babies and other complications. For these reasons, the problem demands close attention of the medical community. The article provides basic information about the causes, endocrine, metabolic and other prerequisites for constipation, the features of their manifestations during pregnancy, possible complications, modern pharmacological and non-pharmacological treatments and lifestyle correction capabilities. The authors provided a list of essential drugs to treat constipation, described indications and contraindications for use of such drugs during pregnancy and listed side effects. Sodium picosulfate may be used in the second and third trimesters, which restores the passage of stools in the intestine in a short time and is not contraindicated in a pregnancy. Consideration has been given to the usage of the drug in the practice of obstetrician-gynecologists.

Keywords: constipation, causes, pregnancy complications, birth complications, sodium picosulfate

For citation: Soloveva A.V., Ermolenko K.S. Constipation in pregnancy. Approaches to the treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):44–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-44-47.

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

ВВЕДЕНИЕ

Затруднения пассажа по толстой кишке встречаются у 50–93% беременных [1, 2]. Такая значительная распространенность объясняется физиологическими сдвигами в системе пищеварения и изменениями в нервной и эндокринной регуляции пищеварительного тракта во

время гестации. Запоры у беременных могут быть также ассоциированы с образом жизни, эндокринными и метаболическими нарушениями, неврологическими и психогенными факторами, гастроэнтерологическими заболеваниями, заболеваниями аноректальной зоны. Запор вызывает осложнения беременности и требует лечения.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одна из общих причин ослабления кишечной перистальтики у беременных – это общность иннервации матки и толстой кишки. Под действием прогестерона снижается общий тонус гладкомышечных волокон как в матке, так и стенке кишечника, снижается возбудимость рецепторов. Гуморальная регуляция матки и кишечника также не дифференцирована: при затруднениях дефекации обкладочные клетки толстой кишки выбрасывают большое количество серотонина, а рецепторы к этому медиатору имеются не только в кишечнике, но и в миометрии. В результате возбудимость матки возрастает. Точно не установлено, может ли это явиться причиной преждевременных родов.

Ввиду отсутствия достоверных данных методов прогнозирования риска преждевременного родоразрешения [3] общепринятая традиционная тактика госпитализации беременных с жалобами на боли внизу живота приводит к агрессивной лекарственной терапии не только по отношению к женщине, но и к плоду (например, β -миметики вызывают нарушения сердечной деятельности), инфицированию внутрибольничными штаммами, увеличению риска венозных тромбозов в 18 раз и сохранению повышенного риска ВТЭ в течение 28 дней после выписки [4], а также запорам [5].

Таким образом, гипотоническое состояние кишечника следует рассматривать как защитную реакцию, которая, однако, при незначительном превышении физиологических границ приводит к появлению осложнений беременности [6, 7]. Со II триместра растущая матка смещает органы брюшной полости. Это становится дополнительным фактором, затрудняющим пассаж кишечного содержимого.

Отягощают ситуацию малоподвижный образ жизни, а также прием железосодержащих препаратов, одним из нежелательных эффектов которых является запор. Проблема запоров при назначении препаратов железа особенно актуальна в РФ, так как в некоторых регионах частота ЖДА у родильниц достигает 40% [8].

Хроническая констипация связана с дисбактериозом кишечника, а это, как известно, фактор риска бактериального вагиноза, рост условно-патогенной флоры и многочисленных осложнений как вне, так и во время беременности. В 65–80% запоры неминуемо вызывают резкое обеднение влагалищной лакто- и бифидофлоры [9]. Особенно это важно во время беременности, так как иммунный статус и так претерпевает серьезные изменения и любая дополнительная нагрузка может быть чрезмерной. Доля гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде у родильниц с хронической констипацией составляет 17,8%. Это значительно чаще, чем у женщин с ежедневным опорожнением кишечника [10, 11]. У беременных с запорами повышается риск поздних выкидышей и преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод и рождения маловесных детей [12, 13]. Рецидивирующие нарушения биотопа влагалища у беременных приводят нередко к разрывам промежности различной степени тяжести [14].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ЗАПОРОВ У БЕРЕМЕННЫХ

В течение длительного времени запор определяли как пролонгированную задержку содержимого в кишечном тракте и замедленное опорожнение кишечника от уплотненного кала. В дальнейшем было определено, что корреляция между частотой дефекаций и диагнозом запор не обязательна. В настоящее время запором считается нарушение функции кишечника, выражающееся в увеличении интервалов между актами дефекации по сравнению с индивидуальной физиологической нормой или систематически недостаточным опорожнением кишечника. Критериями запора являются редкое опорожнение кишечника (реже трех раз в неделю). Большую значимость имеют также боль или затруднения с эвакуацией, плотный стул или ощущение неполного опорожнения прямой кишки.

Для лечения запоров эффективны следующие мероприятия:

1. Пациентке необходимо рассказать о том, что ей необходимо выработать «привычку к дефекации» в определенное время суток, лучше утром. Для этого необходимо в одно и то же время, оптимально после еды, посещать туалет и некоторое время сидеть на унитазе, ожидая дефекации. Обычно в течение недели рефлекс устанавливается сам собой.
2. Требуется коррекция диеты: повысить долю пищевых продуктов, богатых волокнами, стимулирующих кишечную перистальтику (свекла, чернослив), увеличивающих объем каловых масс (отруби), а также добавить в рацион квашеную капусту, кисломолочные продукты с бифидо-, лактобактериями. Одновременно из рациона следует исключить некоторые продукты: крепкий чай и кофе, шоколад, белый хлеб, манную кашу.
3. Необходимо повысить физическую активность: ходьба, плавание и др.
4. Особое внимание следует уделить микробиоте кишечника – кефир, ряженка и др.

Назначаемые слабительные средства должны быть прежде всего безопасны (отсутствие тератогенного действия).

1. Слабительные, содержащие пищевые волокна – органические полимеры, удерживающие воду в кишечном содержимом. Доказано, что препараты этой группы способствуют менее твердому стулу (уровень рекомендаций В). При их использовании необходимо большое количество жидкости, что нарушает у беременных водный баланс и провоцирует отеки. Эффект развивается через 10–20 дней. Поэтому применение у беременных ограничено.
2. Осмотические слабительные. Содержат плохо абсорбируемые ионы или молекулы, повышающие осмотический градиент: лактулозу, полиэтиленгликоль, гидроксид магнезии. Лактулоза и полиэтиленгликоль увеличивают частоту стула и улучшают консистенцию кала у пациентов с хроническим запором (уровень рекомендаций А). Разрешены к применению во время беременности. Препараты могут провоцировать метеоризм.
3. Энтерокинетики. Прукалоприд. Препарат является полным агонистом серотонинергических рецепторов 4-го

типа (5НТ4) и в обычных терапевтических дозировках не вступает во взаимодействие с рецепторами других типов. Противопоказан во время беременности.

4. Активаторы хлоридных каналов. Лубипростон – активатор хлоридных каналов 2-го типа, усиливает кишечную секрецию без изменения концентрации электролитов в сыворотке, ускоряет пассаж кишечного содержимого. Противопоказан во время беременности.
5. Стимулирующие слабительные. Относятся к наиболее эффективным (уровень рекомендаций В) для нормализации стула за минимальный временной интервал. Безопасность разных представителей этой группы неодинакова. Так, некоторые слабительные этой группы (прежде всего препараты сенны) имеют, кроме того, выраженный дозозависимый эффект и при длительном применении в возрастающих дозах могут привести к тяжелой лаксативной болезни, меланозу слизистой оболочки толстой кишки. У беременных применение ограничено в связи с тем, что препараты могут рефлекторно провоцировать сократительную активность матки, мутагенность; при постоянном приеме вызывают секреторную диарею с потерей жидкости и электролитными нарушениями.

Препаратом выбора во II и III триместрах может быть пикосульфат натрия (Регулакс). Пикосульфат натрия является пролекарством и метаболизируется кишечной микрофлорой с отщеплением молекулы пикосульфатного радикала и образованием активного дифенола, обладающего раздражающим эффектом на слизистую оболочку.

Это проявляется увеличением секреторной активности, увеличением кишечного содержимого и стимуляцией моторики кишечника. Прием пикосульфата натрия позволяет воздействовать на моторику и нормализовать ее активность независимо от этиологии запоров.

Преимущества препарата: управляемый эффект, который наступает в течение 10–12 ч, который можно модулировать изменением дозировки; безопасность приема, препарат разрешен для приема детям с 4 лет, не были отмечены побочные эффекты у беременных и разрешен к использованию во II и III триместрах; препарат несиستمного действия, эффекты реализуются на уровне толстой кишки [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Запор чаще встречается у женщин. Во время беременности запор возникает вследствие физиологических изменений в организме женщины: действия прогестерона, роста матки и других причин. Вместе с тем запор не может рассматриваться как физиологическое состояние. Регуляция стула как вне, так и во время беременности крайне важна для женщины. У беременных во II и III триместрах беременности возможно назначение пикосульфата натрия. Препарат усиливает перистальтику кишечника и обладает минимальными побочными эффектами.

Поступила/ Received 30.01.2020
Поступила после рецензирования/ Revised 15.02.2020
Принята в печать/ Accepted 18.02.2020

Список литературы

1. Серова О.Ф., Соловьева А.В., Snapkovskaya Л.В. Серьезный вопрос. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2011;(2):63–69. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28340418>.
2. Игнатко И.В. Запоры у беременных: проблема и пути решения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010;9(2):16–21. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15212468>.
3. Фаткуллин И.Ф., Ахметгалiev А.Р., Мунавирова А.А., Фаткуллин Ф.И. Преимущества применения диагностической экспресс-тест-системы для определения плацентарного α -микроглобулина-1 в цервикальном содержимом для идентификации начавшихся/угрожающих преждевременных родов. *Акушерство и гинекология*. 2018;(1):62–68. doi: 10.18565/aig.2018.1.62-68.
4. Nelson-Piercy C., MacCallum P., Mackillop L. *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015. 40 p. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
5. Мурашкин В.В., Лебедева А.А., Вотякова Н.В. Амбулаторное ведение беременных, страдающих запорами. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004;3(4):85–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9932685>.
6. Парфенов А.И. Профилактика и лечение запоров у беременных. *Гинекология. Consilium Medicum*. 2002;4(3):135–137. Режим доступа: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/02_03/135.shtml.
7. Бурков С.Г. Запоры беременных: взгляд на проблему. *РМЖ. Болезни органов пищеварения*. 2006;(1):28–31. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevarenija/Zapory_beremennyh_vzglyad_na_problemu.
8. Соловьева А.В., Стуров В.Г., Радзинский В.Е. (ред.) *Анемии и репродуктивное здоровье*. М.: Status praesens; 2019. 200 с. Режим доступа: <https://praesens.ru/knigi-1/anemii-i-reproduktivnoe-zdorove/>.
9. Jewell D.J., Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001;(2):CD001142. doi: 10.1002/14651858.CD001142.
10. Малов В.А. Дисбактериозы кишечника. *Медицинская помощь*. 2000;(5):13–15. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.asp?id=50012>.
11. Подзолкова Н.М., Назарова С.В. Клиническое значение запоров в развитии осложнений беременности и послеродового периода. *Consilium medicum*. 2010;(6):50–54.
12. Кира Е. Ф. *Бактериальный вагиноз*. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 472 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/42979072-E-f-kira-bakterialnyy-vaginoz-medicinskoje-informacionnoje-agentstvo.html>.
13. Svare J., Schmidt H., Hansen B. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *B/OG*. 2006;113(12):1419–1425. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01087.x.
14. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия*, v.2.0. М.: Status Praesens; 2017. 872 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/books/akusherskaya-agressiya-v-2-0>.
15. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60(2):209–218. doi: 10.1136/gut.2010.227132.

References

1. Serova O.F., Solov'eva A.V., Snapkovskaya L.V. Huge issue. *StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyy brak = StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Barren Marriage*. 2011;(2):63–69. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28340418>.
2. Ignatko I.V. Constipation in pregnant women: problem and solutions. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2010;9(2):16–21. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15212468>.
3. Fatkullin I.F., Akhmetgaliev A.R., Munavirova A.A., Fatkullin F.I. Advantages of using a rapid diagnostic test system to determine placental α 1-microglobulin in the cervical contents for identification of incipient/threatened preterm labor. *Akusherstvo i ginekologiya =*

- Obstetrics and Gynecology*. 2018;(1):62–68. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.1.62-68.
4. Nelson-Piercy C., MacCallum P., Mackillop L. *Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015. 40 p. Available at: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>.
 5. Murashkin V.V., Lebedeva A.A., Votyakova N.V. Outpatient management of pregnant women suffering from constipation. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2004;3(4):85–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9932685>.
 6. Parfenov A.I. Prevention and treatment of constipation in pregnancy. *Ginekologiya. Consilium Medicum = Gynecology. Consilium Medicum*. 2002;4(3):135–137. (In Russ.) Available at: http://old.consilium-medicum.com/media/gynecology/02_03/135.shtml.
 7. Burkov S.G. Constipation in pregnancy: a look at the problem. *RMZH. Bolezni organov pishchevareniya = RMI. Diseases of the digestive system*. 2006;(1):28–31. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Zapory_beremennyh_vzglyad_na_problemu.
 8. Soloveva A.V., Sturov V.G., Radzinskiy V.E. (ed.) *Anemia and reproductive health*. Moscow: Status praesens; 2019. 200 p. (In Russ.) Available at: <https://praesens.ru/knigi-1/anemii-i-reproduktivnoe-zdorove/>
 9. Jewell D.J., Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001;(2):CD001142. doi: 10.1002/14651858.CD001142.
 10. Malov V.A. Gut dysbiosis. *Meditsinskaya pomoshch' = Medical care*. 2000;(5):13–15. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=50012>.
 11. Podzolkova N.M., Nazarova S.V. Clinical relevance of constipation in the development of complications of pregnancy and the postpartum period. *Consilium medicum*. 2010;(6):50–54. (In Russ.)
 12. Kira E.F. *Bacterial vaginosis*. Moscow: Medical News Agency Publishers; 2012. 472 p. Available at: <https://docplayer.ru/42979072-E-f-kira-bakterialnyy-vaginoz-medicinskoe-informacionnoe-agentstvo.html>.
 13. Svare J., Schmidt H., Hansen B. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG*. 2006;113(12):1419–1425. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01087.x.
 14. Radzinskiy V.E. *Obstetric aggression, v.2.0*. Moscow: Status Praesens; 2017. 872 p. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/books/akusherskaya-agressiya-v-2-0>.
 15. Ford A.C., Soares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011;60(2):209–218. doi: 10.1136/gut.2010.227132.

Информация об авторах:

Соловьева Алина Викторовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: av_soloveva@mail.ru

Ермоленко Кристина Станиславовна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; e-mail: z.kristinast@yandex.ru

Information about the authors:

Alina V. Solovyeva, Dr. of Sci. (Med), professor of the Department of obstetrics and gynecology with the course of perinatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University); 8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: av_soloveva@mail.ru

Kristina S. Ermolenko, Cand. of Sci. (Med), assistant of the Department of obstetrics and gynecology with the course of perinatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University); 8, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: z.kristinast@yandex.ru

Миома матки: новые и перспективные варианты медикаментозного лечения

Е.Н. Карева^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-9441-3468, e-mail: elenakareva@mail.ru

Т.Е. Самойлова³, e-mail: tesamoylova@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65

Резюме

В обзоре представлены сведения о возможностях терапии миомы матки – доброкачественной опухоли, происходящей из миометрия, которая является наиболее распространенной доброкачественной опухолью малого таза, а также наиболее частым показанием к операции у женщин. Миома матки, как правило, вызывает аномальное маточное кровотечение, симптомы, связанные с давлением, выкидыши и в некоторых случаях бесплодие. Аномальное маточное кровотечение (меноррагия и метроррагия) является основной причиной, по которой женщины обращаются для лечения миомы и основной причиной хирургического вмешательства.

В статье проанализированы сведения о медикаментозном лечении миомы матки в сравнительном аспекте. В качестве медикаментозного лечения первыми были предложены гестагены и их комбинации с эстрогеном, которые не продемонстрировали надежной эффективности. Позже была обнаружена очевидная польза применения агонистов/антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые вызывают эффект «центральной» химической кастрации, и поэтому их использование ограничено 6 месяцами, и они с успехом используются для подготовки пациенток к операции. Недавно предложены непептидные, перорально активные антагонисты рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона, которые находятся на ранних стадиях клинических испытаний. Однако изменения лекарственной формы и пути введения препаратов, тормозящих активность гонадотропин-рилизинг-гормона, не улучшают профиль их безопасности. Очередным прорывом в терапии миомы матки стало использование селективных модуляторов рецепторов прогестерона, которые ранее называли «антипрогестинами». Препараты данной группы обладают сравнимой с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона эффективностью и лучшей переносимостью, что делает возможным длительное лечение миомы матки, особенно у женщин в пременопаузе, с помощью этих препаратов.

Ключевые слова: миома матки, лиганды рецепторов гонадотропин-рилизинг-гормона, селективные модуляторы рецепторов прогестерона, эффективность, безопасность

Для цитирования: Карева Е.Н., Самойлова Т.Е. Миома матки: новые и перспективные варианты медикаментозного лечения. *Медицинский совет*. 2020;(3):49–58. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-49-58.

Информация о конфликте интересов. Карева Е.Н. читает лекции по фармакологии для фармацевтических компаний («Др. Редди'с», «Эббот», «Ферринг», «Астеллас», «Штада», «ОТС», «Оболенское», «Гедеон Рихтер»). Это никак не повлияло на результаты исследования.

Uterine myoma: new and perspective options for medicinal treatment

Elena N. Kareva^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-9441-3468, e-mail: elenakareva@mail.ru

Tatiana E. Samoylova³, e-mail: tesamoylova@mail.ru

¹ Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov; 65, Nizhnaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Abstract

The review provides information on the medical treatment of uterine fibroids (MM) in a comparative aspect. MM are one of the most common gynecological diseases requiring surgical intervention in the presence of symptoms. As a drug treatment, gestagens and their combinations with estrogens, which did not demonstrate reliable efficacy, were the first to be proposed. Later, obvious advantages of using GnRH agonists/antagonists that cause the effect of "central" chemical castration were discovered, and therefore their use is limited to 6 months, and they are successfully used to prepare patients for surgery. Recently, non-peptide orally active GnRH receptor antagonists have been proposed that are in the early stages of clinical trials. However, changes in the dosage form and route of administration of drugs that inhibit the activity of GRH do not improve their safety profile. Another breakthrough in MM therapy has been the use of selective progesterone receptor modulators, previously called "antiprogestins."

The drugs of this group have comparable efficacy and better tolerance to AGnRH, which makes the possible long-term treatment of uterine fibroids, especially in premenopausal women, using these drugs.

Keywords: uterine fibroids, gonadotropin-releasing hormone receptor ligands, selective progesterone receptor modulators, efficacy, safety

For citation: Kareva E.N., Samoilova T.E. Uterine myoma: new and perspective options for medicinal treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):49–58. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-49-58.

Information about conflict of interests. Kareva E.N. delivers lectures on pharmacology to pharmaceutical companies (DrReddis, Abbot, Ferring, Astellas, Stada, OTC, Obolenskoe, Gideon Richter). That did not really affect the study results one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Миома матки (ММ) – одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, требующее хирургического вмешательства при наличии симптомов.

Симптоматическая ММ требует терапевтического и/или хирургического лечения в зависимости от размеров и локализации узлов. Развитие современных технологий привело к появлению минимально травмирующих, лапароскопических методов, а также эмболизации маточных артерий и фокусированной ультразвуковой хирургии с применением магнитно-резонансной томографии, однако все эти подходы не снимают вопрос о рецидивировании заболевания [1]. Кроме того, многие женщины предпочли бы терапевтическое лечение, а не хирургическое вмешательство, поэтому более полувека предпринимались серьезные попытки лекарственного лечения ММ с различной степенью успеха.

Сегодня общепризнанно, что пациенткам с бессимптомной миомой матки, которые не желают беременности, никакого специального лечения не требуется, им необходим только периодический мониторинг состояния. Данные о медикаментозном лечении ММ систематически анализировались, и в 2016 г. [2] на основании данных 75 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) был сделан вывод о том, что недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какое-либо медицинское лечение при ММ. Интересно, что в том же году другой систематический обзор [3] после оценки 52 РКИ утверждает об эффективности ряда препаратов.

ГЕСТАГЕНЫ

Первые сведения о лечении прогестероном женщин с ММ опубликованы в 1940-х гг. До настоящего время доказательств пользы применения прогестина при ММ недостаточно, и поэтому их нельзя рутинно рекомендовать к использованию с этой целью. Индивидуальный анализ узлов с помощью МРТ тем не менее позволяет выделить варианты ММ, претерпевающие под действием гестагенов дегенеративную регрессию, в том числе коагуляционный некроз [4]. С молекулярных позиций ситуация эффектов прогестерона на ткань миомы неоднозначная: с одной стороны, он стимулирует ее рост через повышение экспрессии EGF и Bcl-2, с другой стороны, прогестерон тормозит рост миомы через подавление

ние транскрипции генов инсулиноподобных факторов роста (IGF) [5].

КОМБИНАЦИИ ЭСТРОГЕНА И ПРОГЕСТИНА (ПЕРОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, КПК)

Два клинических аспекта необходимо учитывать при анализе эффективности применения КПК молодыми женщинами – возможная профилактика или эффект на существующую ММ. Первый вопрос остается в основном без ответа: одно исследование [6] показало, что длительное использование КПК снижает риск ММ; два других исследования «случай – контроль» [7, 8] не дали надежных результатов.

Аналогичная ситуация сложилась и относительно влияния КПК на размер уже существующих миом. В 1995 году было сообщено, что длительное использование КПК привело к значительному сокращению размеров миом [9], однако сразу после этого журнал отозвал эту работу [9].

Таким образом, хотя использование КПК не повышает риск развития миомы, нет доказательств, подтверждающих концепцию, что они могут ингибировать рост или уменьшать объем существующих миом.

АНТИГОНАДОТРОПИНЫ

Для блокады рецепторов GnRH в гипофизе используют частичные агонисты (агонисты/антагонисты с первоначальным выбросом гонадотропинов – гозерелин, бусерелин, диферелин, лейпрорелин, трипторелин), полные антагонисты (без пика ЛГ – дегареликс, ганиреликс) и непептидные (пероральные – нет в ГРЛС РФ) блокаторы рецепторов GnRH.

АГОНИСТЫ/АНТАГОНИСТЫ GnRH

В настоящее время используются два типа аналогов: суперагонисты действуют через длительную активацию GnRHR (с первичным пиком ЛГ), что приводит к десенсибилизации и, следовательно, к подавленной секреции гонадотропинов; в то же время полные антагонисты конкурируют с GnRH за рецепторы на клеточных мембранах, ингибируя секрецию гонадотропинов [10].

На фоне блокады аденогипофиза наблюдается отчетливое уменьшение объема образований и ассоциированных с ними симптомов. В частности, предвари-

тельное (подготовка к операции, неоадьювантное) лечение пациентов с тяжелой анемией АГнРГ дает следующие преимущества: остановка аномального кровотечения, улучшение гематологических показателей и в последующем снижение интраоперационной кровопотери [11]. АГнРГ вызывают значительные изменения скорости кровотока в маточных артериях с параллельным увеличением индекса резистентности. В качестве иллюстрации – объем маточного артериального русла уменьшился с 656 до 386 мл, а индекс артериальной резистентности матки увеличился с 0,52 до 0,92 [12].

Таким образом, пептидные аналоги ГнРГ приемлемы для подготовки к операции и в сочетании с так называемой дополнительной терапией.

Около 25 лет назад оценка преимуществ и недостатков подготовки АГнРГ перед миомэктомией привела к заключению, что в целом операция становится менее травматичной по длительности и объему кровопотери, хотя и ненамного. Через 3 месяца после операции не было серьезных ультразвуковых различий между двумя группами [13].

Вышеупомянутое РКИ, оценивающее эффективность АГнРГ до миомэктомии, приводит также данные по частоте рецидивов миомы и связанных с миомой симптомов. После 27–38 месяцев наблюдения рецидивы не были связаны с предоперационной медикаментозной терапией или предоперационным объемом матки. Однако частота рецидивов достоверно выше наблюдалась у женщин с множественной миомой матки после резекции по крайней мере четырех узлов.

Свои особенности имеет адьювантная терапия при лапароскопической миомэктомии: в случае интрамуральных опухолей предварительное лечение АГнРГ может сделать более проблемным удаление узлов из-за худшей их визуализации. По некоторым данным, лапароскопическая, по сравнению с лапаротомной, миомэктомия сама по себе может нести больший риск рецидива в течение 5 лет [14]. Возможно «сморщивание миомы» или уменьшение вплоть до ее исчезновения из поля зрения во время операции может подвергать пациентов более высокой степени риска рецидива. Два небольших исследования, посвященных этой теме, пришли к противоположным выводам [15, 16].

К сожалению, после значительного сокращения объема миоматозных узлов на фоне лечения АГнРГ, по окончании лечения происходит увеличение размеров миомы и рецидивирование симптомов неизменно следует за прекращением лечения. Более того, блокада рецепторов ГнРГ не может быть продлена после 6 месяцев из-за неблагоприятных последствий гипозестрогении, в первую очередь повышенного риска остеопороза, который не может быть нейтрализован кальцитонином. Значительны у АГнРГ и ранние (вегетососудистые) симптомы гипозестрогении, такие как приливы, бессонница, обильное потоотделение и др. Было предпринято несколько попыток фармакологической коррекции этих побочных эффектов, однако сегодня доступность новых лекарств сделала долгосрочное использование АГнРГ

маловероятным и более историческим, чем фактическим. В качестве примеров попыток улучшения спектра эффективности/безопасность АГнРГ были предложены: снижение дозы лиганда [17], комбинация с синтетическим прогестином (МПА, тиболон) [18] или антиэстрогеном (ралоксифен) [19]. Результативность этих вариантов имела переменный характер, да и вопросы полипрагматизации и отрицательного лекарственного взаимодействия никто не отменял. Эффективность перечисленных подходов была оценена в Кокрановском обзоре [20]. Показано, что МПА не влияет на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) при умеренной стимуляции роста размеров матки. При приеме тиболона потеря МПКТ снизилась и наблюдалось улучшение качества жизни, хотя истинный эффект был сомнительным. Кроме того, произошло некоторое увеличение объема матки и частоты кровотечений. С ралоксифеном не было обнаружено никаких признаков влияния на качество жизни, в то время как было отмечено благоприятное действие на МПКТ (основное показание к применению ралоксифена – остеопороз) без явных доказательств влияния на объем матки, частоту кровотечений или тяжесть вазомоторных симптомов.

Полные агонисты ГнРГ отличаются от частичных агонистов отсутствием выброса гонадолиберина при первичном введении, но так же как и частичные антагонисты, они имеют пептидную природу, что определяет инъекционный путь введения этих препаратов. Очевидным прогрессом явилось создание перорально активных антагонистов РнРГ.

НЕПЕПТИДНЫЕ АНТАГОНИСТЫ ГНРГ

Химический поиск выявил ряд потенциальных кандидатов в непептидные АГнРГ [21]. Не все они предназначены для лечения миомы, в основном это противоопухолевые препараты. Тем не менее несколько препаратов непептидной природы протестированы в терапии ММ.

ЭЛАГОЛИКС (ELAGOLIX, NBI-42902)

В 2003 г. опубликованы сведения о серии новых производных урацила с высокой АГнРГ-активностью [22], и в 2008 г. представлен мощный и непептидный АГнРГ [23]. Кроме прочего, это вещество ингибирует CYP3A4-фермент суперсемейства монооксигеназ, который катализирует синтез холестерина, стероидов и липидов. Элаголикс после приема внутрь дозозависимо (5–200 мг) подавляет секрецию ЛГ у женщин-добровольцев в постменопаузе. Подавление ФСГ было менее выраженным, препарат показал хороший профиль безопасности.

In vitro NBI-42902 действует как мощный функциональный конкурентный антагонист стимулированного ГнРГ-накопления в клетке инозитолтрифосфата, Ca^{2+} и активации внеклеточных сигнальных киназ $\frac{1}{2}$ [24]. Соединение быстро всасывается после приема внутрь,

со средним временем достижения максимальной концентрации в плазме в диапазоне от 0,5 до 1 ч, хорошо переносятся. Среди побочных эффектов следует упомянуть головную боль, боль в животе и приливы.

Первое клиническое применение элаголикса было у пациентов с эндометриозом, где эффекты антагониста (внутри по 75 мг два раза в день) сравнивали с эффектом подкожных инъекций депо-медроксипрогестерона ацетата (ДМПА) в течение 24 недель лечения и 24 недель послеоперационного наблюдения [25]. В ходе исследования была собрана информация о влиянии препарата на ряд параметров. Во-первых, было обнаружено, что все виды лечения вызывали минимальные средние изменения МПКТ через 24 недели с аналогичными или более низкими изменениями на 48-й неделе после старта терапии. Уровни циркулирующего E_2 дозозависимо снижались, но быстро восстанавливались после прекращения лечения с возвращением нормальных менструальных циклов. Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов, получавших элаголикс, были головная боль, тошнота и ринофарингит. В течение 1 месяца лечения приливы наблюдались у 40–50% пациентов, в дальнейшем этот процент достиг 70–82%.

В двух исследованиях оценивали эффекты элаголикса (150 мг/день и 200 мг два раза в день) по сравнению с плацебо у женщин с эндометриозом и сильной болью [26, 27]. У всех пациенток, получавших элаголикс, отмечена более высокая частота приливов (в основном легкой или средней степени тяжести), более высокий уровень липидов в сыворотке и значительное снижение от исходного уровня МПКТ, чем у пациенток группы плацебо. В исследованиях отмечена высокая эффективность терапии: снижение выраженности дисменореи, неменструальной боли в области таза и диспареунии. Элаголикс позволяет контролировать концентрации гонадотропинов и гормонов яичников в крови женщин с частичным подавлением при низких дозах и почти полным подавлением – при более высоких.

После этих обнадеживающих результатов элаголикс был протестирован у женщин в перименопаузе с миомами и тяжелым менструальным кровотечением в трехэтапном исследовании: элаголикс против плацебо и элаголикс плюс низкие дозы эстрогена или прогестина (аддитивная терапия) [28]. В это клиническое исследование фазы II включили 271 женщину со средним возрастом 41,8 года. Элаголикс значительно уменьшал менструальные кровотечения у женщин с миомой. Самый частый побочный эффект – приливы, частота которых снижалась на фоне аддитивной терапии. Дальнейший поиск непептидных антагонистов РнРГ выявил целый ряд перспективных соединений с большей селективностью и улучшенными фармакокинетическими характеристиками по сравнению с элаголиксом [29–32].

Таким образом, ни создание новых лекарственных форм препаратов АГнРГ с модифицированным высвобождением, ни новые непептидные антагонисты ГнРГ принципиально не решают вопроса профиля безопасности такой терапии.

Причиной появления миомы матки, вероятнее всего, являются хромосомные aberrации и/или специфические мутации [33], ее развитие зависит от уровня половых стероидов. Хотя экспериментальные данные, полученные в исследованиях на клеточных культурах *in vitro* и на моделях на животных, подчеркивают первостепенное значение эстрогена в патогенезе миомы матки, все больше данных, полученных в ходе биохимических, гистологических, клинических и фармакологических исследований, указывают на то, что прогестерон и его рецепторы играют ключевую роль в росте и развитии миомы матки [34]. Например, индексы пролиферации в миоме у женщин в постменопаузе значительно увеличены на фоне комбинированной МГТ, но не при монотерапии эстрогеном [35]. МГТ значительно увеличивает рост миомы при использовании более высоких доз (5 мг/сут) МПА по сравнению с более низкими дозами (2,5 мг/сут) [36]. При использовании в качестве дополнительной терапии прогестина (МПА и норэтиндрон) в сочетании с АГнРГ ослабляют или обращают ингибирующее действие агонистов гонадолиберина на размер лейомиомы [37]. Наиболее убедительные данные о митогенном действии прогестерона *in vivo* на миому матки получены в клинических исследованиях, в которых разные антипрогестины сокращают размеры ММ [38]. Следовательно, рецепция прогестерона занимает одну из ключевых позиций в контроле деления утеромиоцитов, в том числе в миомном узле [39].

СЕЛЕКТИВНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА (SPRM)

Переосмысление сложного механизма роста и регрессии миомы матки [40] легло в основу рационального использования нового класса соединений под названием «антипрогестины», который сегодня более правильно называть «SPRM». Основная программа синтеза этих соединений была осуществлена в последнее десятилетие двадцатого века [41]. Но первый так называемый «класс» – препарат мифепристон – появился еще в середине прошлого века. Все клинически значимые SPRM являются производными прогестерона с ароматическим заместителем в 12-м положении стероидной молекулы.

В одном из недавних Кокрейновских обзоров проведено сравнение профиля эффективности и безопасности SPRM и лейпролида ацетата [42]. Исследователи оценили три SPRM: мифепристон (МФП, пять исследований), улипристал ацетат (УПА, четыре исследования) и азапристал (АЗО, два исследования). Кратковременное использование SPRM привело к улучшению качества жизни, уменьшению менструального кровотечения и более высокой частоте аменореи по сравнению с плацебо. Таким образом, SPRM могут обеспечить эффективное лечение для женщин с симптомной ММ. Доказательств было недостаточно для того, чтобы показать, отличалась ли эффективность лечения между SPRM и лейпролидом. Также исследователи чаще выявляли связанные с SPRM изменения эндометрия, подобные гиперпластическим процессам эндометрия (в ранних работах), у женщин,

получавших SPRM, и отсутствие подобных изменений эндометрия у женщин, получавших плацебо или лейпролид ацетат. Как отмечено выше, связанные с SPRM изменения эндометрия, являются доброкачественными, не связаны с раком и не являются предраковыми. Авторы делают заключение, что необходимы хорошо продуманные РКИ, сравнивающие SPRM между собой, а также с другими методами лечения ММ.

Данных сравнения разных SPRM между собой по эффективности и безопасности в лечении ММ представлены крайне скудно. Обычно исследователи сравнивают с плацебо или АГНПГ. Тем не менее в одном таком исследовании [43] приведены сравнительные данные. По влиянию на размер миомного узла SPRM расположились в следующем порядке: МФП (26–74% через 3–6 месяцев); УПА (36–42% – 3 месяца); АЗО (до 35% – 3 месяца). По снижению кровопотери: МФП (63–100% аменорея – 3–6 месяцев); УПА (90–98% – 3 месяца); АЗО (до 70% – 3 месяца дозозависимо). Снижение МПКТ нет ни в какой группе SPRM. Риск железистой дисплазии эндометрия, связанный с ятрогенным влиянием этой группы препаратов, наблюдался у всех.

Мифепристон

Мифепристон (RU486) представляет собой прототип SPRM. История применения препарата в клинической практике омрачена политическими играми и псевдосоциальными течениями, потому что его первое использование было предназначено для медицинского прерывания беременности [44]. После выяснения молекулярных механизмов действия мифепристон значительно расширил сферу своего применения – от экстренной контрацепции (10 мг), лечения миомы матки и эндометриоза (5–50 мг), индукции родов при доношенной беременности у пациенток с патологическим прелиминарным периодом (200–400) до терапии СД2 у больных с синдромом Иценко – Кушинга (300–1200 мг в сутки – годы) и терапии менингиомы (прогестеронзависимой опухоли головного мозга; мифепристон – препарат выбора, от 800 мг в день) [45]. Следует обратить внимание на тот факт, что для проявления антиглюкокортикоидного эффекта мифепристон необходимо использовать в дозах в 30–120 раз больших, чем для антигестагенного действия. Это прямо отражает различия аффинитета глюкокортикоидных и гестагенных рецепторов к препарату (селективность действия) и отсутствие антиглюкокортикоидной активности мифепристона при использовании его в рекомендованных для лечения миомы матки дозах. Возвращаясь к медикаментозному прерыванию беременности, необходимо помнить, что мифепристон спас огромное количество жизней молодых женщин. В большей степени с этим связан тот факт, что мифепристон включен ВОЗ в перечень основных лекарственных средств с 2005 г. Перечень основных лекарственных средств ВОЗ издаётся с 1977 г., обновляется 1 раз в 2 года. Представляет собой минимальный список лекарственных средств, необходимых для базового функционирования системы

здравоохранения в странах, в него включаются наиболее эффективные, безопасные и экономически выгодные лекарственные средства.

Мифепристон в дозах 25–50 мг приводит к значительному уменьшению размеров миоматозных узлов (в пределах от 0% до 87%), объема матки и кровотока в матке сравнимо с эффектом лейпролида ацетата. При использовании низких (5 мг) и сверхнизких (2,5 мг) суточных доз мифепристона уменьшение объема матки составило в среднем 47 и 11% соответственно [46, 47]. Нами ранее показано, что показатели внутриопухолевого кровотока отличаются в прогестерон-зависимом и -независимом варианте ММ [48]. При применении мифепристона в дозе 10 мг объем матки, размер доминирующего узла уменьшился примерно на 25% и объем кровопотери – почти на 95%, при этом уровень гемоглобина увеличился с 9,5 до 11,2 г/дл, а дисменорея полностью купирована у 80% пациентов [49].

За последнее десятилетие было проведено несколько дополнительных исследований с использованием суточных доз мифепристона от 50 до 10 мг, все с хорошими результатами [51–53].

Кроме игры с дозами, предлагаются разные, успешные для лечения ММ схемы и даже пути введения (вагинально) МФП [53, 54].

Механизм противоопухолевого действия МФП многокомпонентный [45, 55, 56], он включает как минимум 47 молекулярных мишеней [57]. Следует отметить, что в каждой хромосоме человека представлены гены-мишени для прогестерона [58]. Транскриптомный анализ с успехом используют для прогноза эффективности терапии МФП (уровень экспрессии глутатион-трансферазы-Mu-1 в ткани миомы [59], уровень мРНК глюкокортикоидного рецептора в мононуклеарах периферической крови) [60].

Азопреснил (АЗО)

ASP(1867) и его основной метаболит (1912) тестировали для лечения миомы матки группой Chwalisz et al. [61]. Позднее эта же группа ученых опубликовала результаты многоцентрового РКИ с использованием доз 5, 10 и 25 мг в день. АЗО значительно дозозависимо подавлял как продолжительность, так и интенсивность маточных кровотечений, вызывая аменорею, увеличивая концентрацию Hb и значительно уменьшая объем миомы и общий объем матки в группе пациенток, получавших дозу 25 мг [62]. В 2005 г. из-за аномальных гистологических результатов в биопсиях эндометрия у женщин, клинические испытания с ASP были приостановлены производителем.

Улипристал (УПА)

УПА (CDB-2914 или VA-2914) появился в 2000 г. [64]. Первично этот SPRM был разработан для экстренной контрацепции, для чего отбирали молекулу с высокой тропностью к ткани яичников. По данным Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA), с августа 2010 г. улипристал утвержден как препарат экс-

тренной контрацепции. В США он выпускается под торговой маркой Ella. С мая 2009 г. препарат применяют в странах Европы под названием Ella One. Как и остальные SPRM, УПА продемонстрировал эффективность в лечении ММ. УПА ингибирует пролиферацию культивируемых клеток лейомиомы, подавляя экспрессию PCNA и Bcl-2 и повышая экспрессию каспазы-3 и поли(ADP-рибозы)-полимеразы [65]. Он также снижает содержание ангиогенных факторов: VEGF, аденомедулина и их рецепторов в культивируемых клетках лейомиомы [66].

Начиная с 2008 г. селективное действие УПА на миому было проверено клинически. УПА в дозах 5 или 10 мг в сутки вызвал нормализацию менструального кровотечения и уменьшение объема матки на 21 и 12% соответственно.

В 2016 г. был проведен систематический анализ эффектов УПА у женщин, страдающих миомой [67]. Он включал четыре РКИ (три сравнения с плацебо и один – с АГнРГ). Отмечено уменьшение чрезмерного маточного кровотечения, уменьшение размера миомы и повышение качества жизни у пациенток в группе УПА. И был сделан вывод, что использование УПА может облегчить хирургическое вмешательство и восстановить нормальный уровень Hb [68].

БЕЗОПАСНОСТЬ SPRM

Железистая дилатация эндометрия

Все SPRM оказывают уникальное действие на эндометрий. Группа патологов предложила создать новые термины для описания морфологических изменений эндометрия, развивающихся на фоне терапии SPRM, чтобы дополнить существующие общепринятые описательные критерии [69]. Эта ситуация побудила NIH США спонсировать исследование [70] для оценки образцов эндометрия женщин, получающих четыре разных SPRM. В заключении этого исследования сделан однозначный вывод, что эндометрий на фоне терапии SPRM – неактивный или нормально циклический, без признаков предраковых поражений. В то же время в некоторых случаях наблюдалась асимметрия клеток стромы и эпителия с кистозно-расширенными железами в сочетании с митотическими и секреторными эффектами. Эти изменения были расценены и поименованы как «изменения эндометрия, связанные с PRM» (РАЕС), они могут быть идентифицированы и визуализированы при ультразвуковом исследовании. Важно, что эта железистая дилатация эндометрия обратима после отмены препарата.

В Кокрейновском обзоре (УПА РАЕС) 10 РКИ (1 450 участников) [71] сделаны следующие выводы:

- Все исследования описали наличие РАЕС у 41–78,8% пациентов.
- После прекращения терапии в трех исследованиях процент РАЕС снизился с 62 до 0%, с 78,8 до 0% и от 59 до 6–7%, то есть происходит полное самоизлечение.
- У 0,4% всех субъектов выявлена гиперплазия эндометрия во время или после окончания терапии УПА: простая гиперплазия (пять случаев) и простая атипичная гиперплазия, которая к концу лечения трансформирова-

лась в нормальный секреторный эндометрий (один случай). Описан один случай аденокарциномы эндометрия, которая уже определялась до начала лечения.

Чтобы свести к минимуму возникновение РАЕС, некоторые авторы предлагают попробовать смешанный режим, используя сначала АГнРГ, и после получения надежного уменьшения объема и неактивного эндометрия начать лечение с SPRM [72]. Другой подход – поиск маркеров прогноза появления РАЕС на фоне терапии SPRM. Таким маркером служит уровень экспрессии андрогеновых рецепторов в мононуклеарах периферической крови пациенток с ММ (до лечения, 21–23-й день м.ц.) [73].

Гепатотоксичность

После появления сообщений о редких серьезных повреждениях печени, включая печеночную недостаточность, у пациенток с ММ на фоне применения УПА, Комитет по оценке рисков фармаконадзора ЕМА (PRAC) провел полную оценку и пришел к выводу, что УПА, возможно, способствовал развитию некоторых из зарегистрированных случаев. Поэтому PRAC рекомендовал меры по минимизации рисков лекарственного повреждения печени. Такие меры включают список противопоказаний для пациенток с известным заболеванием печени, мониторинг уровня печеночных ферментов у пациенток до, во время и после прекращения лечения. Однако несмотря на соблюдение предложенных мер в марте 2020 г. был зарегистрирован новый случай серьезного повреждения печени, потребовавший пересадку печени, ЕМА начинает новый пересмотр и рекомендует приостановить применение улипристала для лечения миомы матки на всей территории Европейского Союза до появления новых рекомендаций¹.

Следует отметить, что гепатотоксичность не является уникальной характеристикой УПА. Некоторые SPRM также вызывают нарушение функции печени (онапристон, талапристон). Но это не является класс-эффектом для SPRM, в частности, мифепристон даже в высоких дозах и при длительных сроках применения не оказывает отрицательного действия на функцию печени [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Попытки медикаментозного лечения ММ, вероятно, начались сотни лет назад, но научно обоснованные методы стали доступны лишь около 40 лет назад. В течение этого относительно короткого периода времени было введено несколько успешных схем с использованием разных категорий лекарств. Разработаны алгоритмы оценки прогноза эффективности и безопасности лекарственной терапии. На сегодняшний день наиболее перспективными являются две категории: SPRM и неопептидные АГнРГ. 

Поступила / Received 03.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2020
Принята в печать / Accepted 19.02.2020

¹EMA Suspends Use of Ulipristal Acetate for Fibroids Pending New Review. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/926833>.

- Farris M, Bastianelli C, Rosato E, Benagiano B.I.G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;15:157–178. doi: 10.2147/TCRM.S147318.
- Gurusamy K.S., Vaughan J., Fraser I.S., Best L.M.J., Richards T. Medical therapies for uterine fibroids – a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149631. doi: 10.1371/journal.pone.0149631.
- Bartels C.B., Cayton K.C., Chuong F.S. et al. Anevidence-based approach to the medical management of fibroids: a systematic review. *Clin Obstet Gynecol*. 2016;59(1):30–52. doi: 10.1097/GRF.0000000000000171.
- Nakai G., Yamada T., Hamada T. et al. Pathological findings of uterine tumors preoperatively diagnosed as red degeneration of leiomyoma by MRI. *Abdom Radiol*. 2017;42(7):1825–1831. doi: 10.1007/s00261-017-1126-3.
- Xu Q., Ohara N., Liu J. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod*. 2008;14(3):181–191. doi: 10.1093/molehr/gan004.
- Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P. et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J*. 1986;293(6543):359–362. doi: 10.1136/bmj.293.6543.359.
- Parazzini F., La Vecchia C., Negri E. et al. Epidemiological characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol*. 1988;72(6):853–857. doi: 10.1097/00006250-198812000-00008.
- Samadi A.R., Lee N.C., Flanders W.D. et al. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health*. 1996;86(6):858–862. doi: 10.2105/ajph.86.6.858.
- Friedman A.J., Thomas P.P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol*. 1995;85(4):631–635. doi: 10.1016/0029-7844(95)00007-E.
- Ortmann O., Weiss J.M., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online*. 2002;5(Suppl 1):1–7. doi: 10.1016/s1472-6483(11)60210-1.
- Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L. et al. Use of goserelin depot, a gonadotropin releasing hormone agonist, for the treatment of menorrhagia and severe anemia in women with leiomyomata uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990;69(5):413–415. doi: 10.3109/00016349009013304.
- Matta W.H.M., Stabile I., Shaw R.W., Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin releasing hormone agonist buserelin. *Fertil Steril*. 1988;49(6):1083–1085. doi: 10.1016/s0015-0282(16)59966-x.
- Benagiano G., Morini A., Primiero F.M. Fibroids: overview of current and future treatment options. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(s7):18–22. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13534.x.
- Dodir V., Dubuisson J.-B., Chapron C. et al. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001;8(4):495–500. doi: 10.1016/s1074-3804(05)60610-x.
- Fedele L., Vercellini P., Bianchi S. et al. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(5):393–396. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb01824.x.
- Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al. Recurrence of myomas after myomectomy in women pretreated with leuprolide acetate depot or placebo. *Fertil Steril*. 1992;58(1):205–208. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55164-4.
- Broekmans F.J., Hompes P.G.A., Heitbrink M.A. et al. Two-step gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomas: standard-dose therapy followed by reduced-dose therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(5):1208–1216. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70030-3.
- Carr B.R., Marshburn P.B., Weatherall P.T. et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1217–1223. doi: 10.1210/jcem.76.5.8496313.
- Palomba S., Orlo F. Jr., Russo T. et al. Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod*. 2004;19(6):1308–1314. doi: 10.1093/humrep/deh296.
- Moroni R.M., Martins W.P., Ferriani P.A. et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(20):CD010854. doi: 10.1002/14651858.CD010854.pub2.
- Betz S.F., Zhu Y.-F., Chen C., Struthers R.S. Non-peptide gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem*. 2008;51(12): 3331–3348. doi: 10.1021/jm701249f.
- Zhu Y.-F., Gross T.D., Guo Z. et al. Identification of 1-aryl-methyl-3-(2-aminoethyl)-5-aryluracil as novel gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem*. 2003;46(11):2023–2026. doi: 10.1021/jm034041s.
- Chen C., Wu D., Guo Z. et al. Discovery of sodium R-(+)-4-[2-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino] butyrate (elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem*. 2008;51(23):7478–7485. doi: 10.1021/jm8006454.
- Struthers R.S., Xie Q., Sullivan S.K. et al. Pharmacological characterization of a novel nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor, NBI-42902. *Endocrinology*. 2007;148(2):857–867. doi: 10.1210/en.2006-1213.
- Carr B., Dmowski W.P., O'Brien C. et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxy-progesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci*. 2014;21(11):1341–1351. doi: 10.1177/1933719114549848.
- Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A. et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28–40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089.
- Surrey E., Taylor H.S., Giudice L. et al. Long-term outcomes of elagolix in women with endometriosis: results from two extension studies. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):147–160. doi: 10.1097/AOG.0000000000002675.
- Archer D.F., Stewart E.A., Jain R.I., et al. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril*. 2017;108(1):152–160. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.006.
- Kim S.M., Yoo T., Lee S.Y. et al. Effect of SKI2670, a novel, orally active, non-peptide GnRH antagonist, on hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Life Sci*. 2015;139:166–174. doi: 10.1016/j.lfs.2015.08.016.
- Kim S.M., Lee M., Lee S.Y. et al. Discovery of an orally bioavailable gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist. *J Med Chem*. 2016;59(19):9150–9172. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01071.
- Miwa K., Hitaka T., Imada T., et al. Discovery of 1-[4-(1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-pyridazin-3-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl) phenyl]-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem*. 2011;54(14):4998–5012. doi: 10.1021/jm200216q.
- Nakata D., Masaki T., Tanaka A. et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: studies in human GnRH receptor knock-in mice. *Eur J Pharmacol*. 2014;723:167–174. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.12.001.
- Kim J.J., Kurita T., and Bulun S.E. Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. *Endocrine Reviews*. 2013;34(1):130–162. doi: 10.1210/er.2012-1043.
- Cermik D., Arici A., Taylor H.S. Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma. *Fertil Steril*. 2002;78(5):979–984. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03366-6.
- Lamminen S., Rantala I., Helin H. et al. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 1992;34(2):111–114. doi: 10.1159/000292738.
- Palomba S., Sena T., Morelli M. et al. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102(2):199–201. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00588-7.
- Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(6):1439–1445. doi: 10.1210/jcem.76.6.8501148.
- Fiscella K., Eisinger S.H., Meldrum S. et al. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006;108(6):1381–1387 doi: 10.1097/01.AOG.0000243776.23391.7b.
- Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y. et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids*. 2003;68(10–13):817–824. doi: 10.1016/j.steroids.2003.08.017.
- Smith S.K. The regulation of fibroid growth: time for a re-think? *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(11):977–978. doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb15136.x.
- Spirtas R., Blithe D., Blye R. et al. *Contraception & Reproductive Health Branch*. NICHD: Report to the NACHHD Council; 2004. Available at: https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/council_crhb_2004/index.
- Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
- Doherty L., Mutlu L., Sinclair D., Taylor H. Uterine Fibroids: Clinical Manifestations and Contemporary Management. *Reprod Sci*. 2014;21(9):1067–1092. doi: 10.1177/1933719114533728.
- Herrmann W., Wyss R., Riondel A., Philibert D., Teutsch G., Sakiz E., Baulieu E.E. The effects of an antiprogesterone steroid in women: interruption of the menstrual cycle and of early pregnancy. *C R Seances Acad Sci III*. 1982;294(18):933–938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6814714>.
- Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Кочина Н.А. и соавт. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2018;81(10):36–44. doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-36-44.
- Eisinger S.H., Fiscella J., Bonfiglio T., Meldrum S., Fiscella K. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomy-

- omata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(2):215–218. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.06.004.
47. Ray R.K., Samal S. Efficacy of mifepristone in reducing the size of fibroids. *J Evid Based Med Healthc.* 2018;5(50):3436–3439. doi: 10.18410/jebmh/2018/699.
 48. Буянова С.Н., Титченко Л.И., Карева Е.Н., Гаспарян И.Д., Титченко И.П., Чечнева М.А. Клиническое значение оценки показателей внутриопухолевого кровотока в диагностике эстроген- и прогестеронзависимой миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2006;6(3):42–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9247532>.
 49. Bagaria M., Suneja A., Vaid N.B., Guleria K., Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):77–83. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00931.x.
 50. Seth S., Goel N., Singh E., Mathur A.S., Gupta G. Effect of mifepristone (25 mg) in treatment of uterine myoma in perimenopausal woman. *J Midlife Health.* 2013;4(1):22–26. doi: 10.4103/0976-7800.109630.
 51. Kulshrestha V., Kiplani A., Agarwal N., Sareen N., Garg P., Hari S., Thulkar J. Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma – an experience from a tertiary care hospital from north India. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1154–1162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852296>.
 52. Feng C., Meldrum S., Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(2):121–124. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.11.019.
 53. Kapur A., Angomchanu R., Dey M. Efficacy of use of long-term, low-dose mifepristone for the treatment of fibroids. *J Obstet Gynecol India.* 2016;66(Suppl 1):494–498. doi: 10.1007/s13224-016-0861-7.
 54. Arora D., Chawla J., Kochar S.P.S., Sharma J.C. A randomized control trial to assess efficacy of mifepristone in medical management of uterine fibroid. *Med J Armed Forces India.* 2017;73(3):267–273. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.02.013.
 55. Сергеев П.В., Карева Е.Н., Гаспарян И.Д., Подвальнюк В.В. Эффект мифегина на содержание циклических нуклеотидов в цервикальной ткани при срочных родах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002;134(4):349–350. doi: 10.1023/a:1021900129419.
 56. Карева Е.Н. Мифепристон и миома матки. *Фарматека.* 2010;(14):18–30. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/7920>.
 57. Yu S., Yan C., Wu W. et al. RU486 Metabolite Inhibits CCN1/Cyr61 Secretion by MDA-MB-231-Endothelial Adhesion. *Front Pharmacol.* 2019;10:1296. doi: 10.3389/fphar.2019.01296.
 58. Карева Е.Н., Ганковская Л.В., Шимановский Н.Л. Половые стероиды и иммунитет. *Российский иммунологический журнал.* 2012;6(1):3–13. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18918115>.
 59. Engman M., Varghese S., Lagerstedt R.K. et al. GSTM1 gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment. *PLoS One.* 2013;8(12):e80114. doi: 10.1371/journal.pone.0080114.
 60. Карева Е.Н., Бехбудова Л.Х., Горенкова О.С., Самойлова Т.Е. Персонализированный подход к назначению мифепристона пациенткам с миомой матки. *Акушерство и гинекология.* 2015;(5):61–65. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Personalizirovannyi-podhod-k-naznacheniu-mifepristona-pacientkam-s-miomoi-matki.html>.
 61. Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D., Winkel C., Schubert G., Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev.* 2005;26(3):423–438. doi: 10.1210/er.2005-0001.
 62. Chwalisz K., Garg R., Brenner R., Slayden O., Winkel C., Elger W. Role of nonhuman primate models in the discovery and clinical development of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;4(Suppl 1):S8. doi: 10.1186/1477-7827-4-S1-S8.
 63. Luo X., Yin P., Coon V.J.S., Cheng Y.H., Wiehle R.D., Bulun S.E. The selective progesterone receptor modulator CDB4124 inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril.* 2010;93(8):2668–2673. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.031.
 64. Rao P.N., Acosta C.K., Bahr M.L. et al. A practical large-scale synthesis of 17alpha-acetoxy-11beta-(4-N, N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione (CDB-2914). *Steroids.* 2000;65(7):395–400. doi: 10.1016/S0039-128X(00)00100-8.
 65. Xu Q., Takekida S., Ohara N. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):953–961. doi: 10.1210/jc.2004-1569.
 66. Xu Q., Ohara N., Chen W. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod.* 2006;21(9):2408–2416. doi: 10.1093/humrep/del159.
 67. Kalampokas T., Kamath M., Boutas I., Kalampokas E. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):91–96. doi: 10.3109/09513590.2015.1106471.
 68. Pourcelot A.G., Capmas P., Fernandez H. Place of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids: preoperative treatment or sequential treatment? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(3):249–254. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.02.001.
 69. Williams A.R., Critchley H.O., Osei J., Ingamells S., Cameron I.T., Han C., Chwalisz K. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum Reprod.* 2007;22(6):1696–1704. doi: 10.1093/humrep/dem026.
 70. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008;21(5):591–598. doi: 10.1038/modpathol.2008.19.
 71. de Milliano I., van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;214:56–64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.042.
 72. Moravsek M.B., Yin P., Ono M. et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyomata: therapeutic implications. *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):1–12. doi: 10.1093/humupd/dmu048.
 73. Карева Е.Н., Бехбудова Л.Х., Горенкова О.С., Самойлова Т.Е. Поиск маркеров прогноза нежелательных эффектов препаратов с антигестагенной активностью в лечении миомы матки. *Акушерство и гинекология.* 2016;(4):94–100. doi: 10.18565/aig.2016.4.94-100.
 74. Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod.* 2009;24(8):1870–1879. doi: 10.1093/humrep/dep100.

References

1. Farris M., Bastianelli C., Rosato E., Benagiano B.I.G. Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2019;15:157–178. doi: 10.2147/TCRM.S147318.
2. Gurusamy K.S., Vaughan J., Fraser I.S., Best L.M.J., Richards T. Medical therapies for uterine fibroids – a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149631. doi: 10.1371/journal.pone.0149631.
3. Bartels C.B., Cayton K.C., Chuong F.S., et al. Anevidence-based approach to the medical management of fibroids: a systematic review. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):30–52. doi: 10.1097/GRF.0000000000000171.
4. Nakai G., Yamada T., Hamada T. et al. Pathological findings of uterine tumors preoperatively diagnosed as red degeneration of leiomyoma by MRI. *Abdom Radiol.* 2017;42(7):1825–1831. doi: 10.1007/s00261-017-1126-3.
5. Xu Q., Ohara N., Liu J. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells. *Mol Hum Reprod.* 2008;14(3):181–191. doi: 10.1093/molehr/gan004.
6. Ross R.K., Pike M.C., Vessey M.P. et al. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J.* 1986;293(6543):359–362. doi: 10.1136/bmj.293.6543.359.
7. Parazzini F., La Vecchia C., Negri E. et al. Epidemiological characteristics of women with uterine fibroids: a case-control study. *Obstet Gynecol.* 1988;72(6):853–857. doi: 10.1097/00006250-198812000-00008.
8. Samadi A.R., Lee N.C., Flanders W.D. et al. Risk factors for self-reported uterine fibroids: a case-control study. *Am J Public Health.* 1996;86(6):858–862. doi: 10.2105/ajph.86.6.858.
9. Friedman A.J., Thomas P.P. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol.* 1995;85(4):631–635. doi: 10.1016/0029-7844(95)00007-E.
10. Ortmann O., Weiss J.M., Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online.* 2002;5(Suppl 1):1–7. doi: 10.1016/S1472-6483(11)60210-1.
11. Candiani G.B., Vercellini P., Fedele L. et al. Use of goserelin depot, a gonadotropin releasing hormone agonist, for the treatment of menorrhagia and severe anemia in women with leiomyomata uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(5):413–415. doi: 10.3109/00016349009013304.
12. Matta W.H.M., Stabile I., Shaw R.W., Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin releasing hormone agonist buserelin. *Fertil Steril.* 1988;49(6):1083–1085. doi: 10.1016/S0015-0282(16)59966-x.
13. Benagiano G., Morini A., Primiero F.M. Fibroids: overview of current and future treatment options. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(57):18–22. doi: 10.1111/j.1471-0528.1992.tb13534.x.
14. Dodirot V., Dubuisson J.-B., Chapron C. et al. Recurrence of leiomyomata after laparoscopic myomectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2001;8(4):495–500. doi: 10.1016/S1074-3804(05)60610-x.

15. Fedele L., Vercellini P., Bianchi S. et al. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(5):393–396. doi: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb01824.x.
16. Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al. Recurrence of myomas after myomectomy in women pretreated with leuprolide acetate depot or placebo. *Fertil Steril.* 1992;58(1):205–208. doi: 10.1016/s0015-0282(16)55164-4.
17. Broekmans F.J., Hompes P.G.A., Heitbrink M.A. et al. Two-step gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomas: standard-dose therapy followed by reduced-dose therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1208–1216. doi: 10.1016/s0002-9378(96)70030-3.
18. Carr B.R., Marshburn P.B., Weatherall P.T. et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1217–1223. doi: 10.1210/jcem.76.5.8496313.
19. Palomba S., Orio F. Jr., Russo T. et al. Long-term effectiveness and safety of GnRH agonist plus raloxifene administration in women with uterine leiomyomas. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1308–1314. doi: 10.1093/humrep/deh296.
20. Moroni R.M., Martins W.P., Ferriani R.A. et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(20):CD010854. doi: 10.1002/14651858.CD010854.pub2.
21. Betz S.F., Zhu Y.-F., Chen C., Struthers R.S. Non-peptide gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem.* 2008;51(12):3331–3348. doi: 10.1021/jm701249f.
22. Zhu Y.-F., Gross T.D., Guo Z. et al. Identification of 1-arylmethyl-3-(2-aminoethyl)-5-aryluracil as novel gonadotropin-releasing hormone receptor antagonists. *J Med Chem.* 2003;46(11):2023–2026. doi: 10.1021/jm034041s.
23. Chen C., Wu D., Guo Z. et al. Discovery of sodium R-(+)-4-(2-[5-(2-fluoro-3-methoxyphenyl)-3-(2-fluoro-6-[trifluoromethyl]benzyl)-4-methyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl]-1-phenylethylamino) butyrate (elagolix), a potent and orally available nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem.* 2008;51(23):7478–7485. doi: 10.1021/jm8006454.
24. Struthers R.S., Xie Q., Sullivan S.K. et al. Pharmacological characterization of a novel nonpeptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor, NBI-42902. *Endocrinology.* 2007;148(2):857–867. doi: 10.1210/en.2006-1213.
25. Carr B., Dmowski W.P., O'Brien C. et al. Elagolix, an oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxy-progesterone acetate for the treatment of endometriosis: effects on bone mineral density. *Reprod Sci.* 2014;21(11):1341–1351. doi: 10.1177/1933719114549848.
26. Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A. et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med.* 2017;377(1):28–40. doi: 10.1056/NEJMoa1700089.
27. Surrey E., Taylor H.S., Giudice L. et al. Long-term outcomes of elagolix in women with endometriosis: results from two extension studies. *Obstet Gynecol.* 2018;132(1):147–160. doi: 10.1097/AOG.0000000000002675.
28. Archer D.F., Stewart E.A., Jain R.I., et al. Elagolix for the management of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids: results from a phase 2a proof-of-concept study. *Fertil Steril.* 2017;108(1):152–160. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.006.
29. Kim S.M., Yoo T., Lee S.Y. et al. Effect of SKI2670, a novel, orally active, non-peptide GnRH antagonist, on hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Life Sci.* 2015;139:166–174. doi: 10.1016/j.lfs.2015.08.016.
30. Kim S.M., Lee M., Lee S.Y. et al. Discovery of an orally bioavailable gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist. *J Med Chem.* 2016;59(19):9150–9172. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01071.
31. Miwa K., Hitaka T., Imada T., et al. Discovery of 1-{4-[1-(2,6-difluorobenzyl)-5-[(dimethylamino)methyl]-3-(6-methoxy-2,3,4-tetrahydrothieno[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl]-3-methoxyurea (TAK-385) as a potent, orally active, non-peptide antagonist of the human gonadotropin-releasing hormone receptor. *J Med Chem.* 2011;54(14):4998–5012. doi: 10.1021/jm200216q.
32. Nakata D., Masaki T., Tanaka A. et al. Suppression of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis by TAK-385 (relugolix), a novel, investigational, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist: studies in human GnRH receptor knock-in mice. *Eur J Pharmacol.* 2014;723:167–174. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.12.001.
33. Kim J.J., Kurita T., and Bulun S.E. Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. *Endocrine Reviews.* 2013;34(1):130–162. doi: 10.1210/er.2012-1043.
34. Cermik D., Arici A., Taylor H.S. Coordinated regulation of HOX gene expression in myometrium and uterine leiomyoma. *Fertil Steril.* 2002;78(5):979–984. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03666-6.
35. Lamminen S., Rantala I., Helin H. et al. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;34(2):111–114. doi: 10.1159/000292738.
36. Palomba S., Sena T., Morelli M. et al. Effect of different doses of progesterin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;102(2):199–201. doi: 10.1016/s0301-2115(01)00588-7.
37. Friedman A.J., Daly M., Juneau-Norcross M. et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progesterin or progesterin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(6):1439–1445. doi: 10.1210/jcem.76.6.8501148.
38. Fiscella K., Eisinger S.H., Meldrum S. et al. Effect of mifepristone for symptomatic leiomyomata on quality of life and uterine size: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1381–1387. doi: 10.1097/01.AOG.0000243776.23391.7b.
39. Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y. et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids.* 2003;68(10–13):817–824. doi: 10.1016/j.steroids.2003.08.017.
40. Smith S.K. The regulation of fibroid growth: time for a re-think? *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100(11):977–978. doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb15136.x.
41. Spirtas R., Blithe D., Blye R. et al. *Contraception & Reproductive Health Branch.* NICHD: Report to the NACHHD Council; 2004. Available at: https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/council_crbh_2004/index.
42. Murji A., Whitaker L., Chow T.L., Sobel M.L. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(4):CD010770. doi: 10.1002/14651858.CD010770.pub2.
43. Doherty L., Mutlu L., Sinclair D., Taylor H. Uterine Fibroids: Clinical Manifestations and Contemporary Management. *Reprod Sci.* 2014;21(9):1067–1092. doi: 10.1177/1933719114533728.
44. Herrmann W., Wyss R., Riondel A., Philibert D., Teutsch G., Sakiz E., Baulieu E.E. The effects of an antiprogesterone steroid in women: interruption of the menstrual cycle and of early pregnancy. *C R Seances Acad Sci III.* 1982;294(18):933–938. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6814714>.
45. Kareva E.N., Serebrova S.YU., Kochina N.A. et al. Selective Modulators of Progesterone Receptors (Literature Review). *Éksperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2018;81(10):36–44. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2018-81-10-36-44.
46. Eisinger S.H., Fiscella J., Bonfiglio T., Meldrum S., Fiscella K. Open-label study of ultra low-dose mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(2):215–218. doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.06.004.
47. Ray R.K., Samal S. Efficacy of mifepristone in reducing the size of fibroids. *J Evid Based Med Healthc.* 2018;5(50):3436–3439. doi: 10.18410/jebmh/2018/699.
48. Buyanova S.N., Titchenko L.I., Kareva E.N., Gasparyan N.D., Titchenko L.P., Chechneva M.A. The clinical value of estimation of intratumor blood flow values in the diagnosis of estrogen- and progesterone-dependent uterine myoma. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetric-Gynecologist.* 2006;6(3):42–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9247532>.
49. Bagaria M., Suneja A., Vaid N.B., Guleria K., Mishra K. Low-dose mifepristone in treatment of uterine leiomyoma: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(1):77–83. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00931.x.
50. Seth S., Goel N., Singh E., Mathur A.S., Gupta G. Effect of mifepristone (25 mg) in treatment of uterine myoma in perimenopausal woman. *J Midlife Health.* 2013;4(1):22–26. doi: 10.4103/0976-7800.109630.
51. Kulshrestha V., Kriplani A., Agarwal N., Sareen N., Garg P., Hari S., Thulkar J. Low dose mifepristone in medical management of uterine leiomyoma – an experience from a tertiary care hospital from north India. *Indian J Med Res.* 2013;137(6):1154–1162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852296>.
52. Feng C., Meldrum S., Fiscella K. Improved quality of life is partly explained by fewer symptoms after treatment of fibroids with mifepristone. *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;109(2):121–124. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.11.019.
53. Kapur A., Angomchanu R., Dey M. Efficacy of use of long-term, low-dose mifepristone for the treatment of fibroids. *J Obstet Gynecol India.* 2016;66(Suppl 1):494–498. doi: 10.1007/s13224-016-0861-7.
54. Arora D., Chawla J., Kochar S.P.S., Sharma J.C. A randomized control trial to assess efficacy of mifepristone in medical management of uterine fibroid. *Med J Armed Forces India.* 2017;73(3):267–273. doi: 10.1016/j.mjafi.2017.02.013.
55. Sergeev P.V., Kareva E.N., Gasparyan N.D. et al. Effect of Mifegin on the Content of Cyclic Nucleotides in the Cervical Myometrium in Full-Term Pregnancy. *Byulleten' ékspperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2002;134(4):349–350. (In Russ.) doi: 10.1023/a:1021900129419.
56. Kareva E.N. Mifepristone and uterine myoma. *Farmateka.* 2010;(14):18-30. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/r/archive/article/7920>.
57. Yu S., Yan C., Wu W. et al. RU486 Metabolite Inhibits CCN1/Cyr61 Secretion by MDA-MB-231-Endothelial Adhesion. *Front Pharmacol.* 2019;10:1296. doi: 10.3389/fphar.2019.01296.

58. Kareva E.N., Gankovskaya L.V., Shimanovsky N.L. Sex steroids and immunity. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology (RJI)*. 2012;6(1):3–13. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18918115>.
59. Engman M., Varghese S., Lagerstedt R.K. et al. GSTM1 gene expression correlates to leiomyoma volume regression in response to mifepristone treatment. *PLoS One*. 2013;8(12):e80114. doi: 10.1371/journal.pone.0080114.
60. Kareva E.N., Bekhbudova L.Kh., Gorenkova O.S., Samoilova T.E. Personalized approach to using mifepristone in patients with uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;5:61–65. (In Russ.) Available at: <https://en.aig-journal.ru/articles/Personalizirovannyi-podhod-k-naznacheniu-mifepristona-pacientkam-s-miomoi-matki.html>.
61. Chwalisz K., Perez M.C., Demanno D., Winkel C., Schubert G., Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev*. 2005;26(3):423–438. doi: 10.1210/er.2005-0001.
62. Chwalisz K., Garg R., Brenner R., Slayden O., Winkel C., Elger W. Role of nonhuman primate models in the discovery and clinical development of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Reprod Biol Endocrinol*. 2006;4(Suppl 1):S8. doi: 10.1186/1477-7827-4-S1-S8.
63. Luo X., Yin P., Coon V.J.S., Cheng Y.H., Wiehle R.D., Bulun S.E. The selective progesterone receptor modulator CDB4124 inhibits proliferation and induces apoptosis in uterine leiomyoma cells. *Fertil Steril*. 2010;93(8):2668–2673. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.031.
64. Rao P.N., Acosta C.K., Bahr M.L. et al. A practical large-scale synthesis of 17alpha-acetoxy-11beta-(4-N, N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione (CDB-2914). *Steroids*. 2000;65(7):395–400. doi: 10.1016/s0039-128x(00)00100-8.
65. Xu Q., Takekida S., Ohara N. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates proliferative cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression and up-regulates caspase-3 and poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):953–961. doi: 10.1210/jc.2004-1569.
66. Xu Q., Ohara N., Chen W. et al. Progesterone receptor modulator CDB-2914 down-regulates vascular endothelial growth factor, adrenomedullin and their receptors and modulates progesterone receptor content in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2408–2416. doi: 10.1093/humrep/del159.
67. Kalampokas T., Kamath M., Boutas I., Kalampokas E. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):91–96. doi: 10.3109/09513590.2015.1106471.
68. Pourcelot A.G., Capmas P., Fernandez H. Place of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids: preoperative treatment or sequential treatment? *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(3):249–254. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.02.001.
69. Williams A.R., Critchley H.O., Osei J., Ingamells S., Cameron I.T., Han C., Chwalisz K. The effects of the selective progesterone receptor modulator asoprisnil on the morphology of uterine tissues after 3 months treatment in patients with symptomatic uterine leiomyomata. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1696–1704. doi: 10.1093/humrep/dem026.
70. Mutter G.L., Bergeron C., Deligdisch L. et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol*. 2008;21(5):591–598. doi: 10.1038/modpathol.2008.19.
71. de Milliano I., van Hattum D., Ket J.C.F., Huirne J.A.F., Hehenkamp W.J.K. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;214:56–64. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.042.
72. Moravek M.B., Yin P., Ono M. et al. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):1–12. doi: 10.1093/humupd/dmu048.
73. Kareva E.N., Bekhbudova L.Kh., Gorenkova O.S., Samoilova T.E. Search for prognostic markers of the undesirable effects of mifepristone in the treatment of uterine myoma. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;4:94–100. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.4.94-100.
74. Engman M., Granberg S., Williams A.R. et al. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod*. 2009;24(8):1870–1879. doi: 10.1093/humrep/dep100.

Информация об авторах:

Карева Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: elenakareva@mail.ru

Самойлова Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья Института усовершенствования врачей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 105203, Россия, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 65; e-mail: tesamoylova@mail.ru

Information about the authors:

Elena N. Kareva, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Professor, Chair for Molecular Pharmacology and Radiobiology named after Academician P.V. Sergeev, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: elenakareva@mail.ru

Tatiana E. Samoylova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Gynecopathy and Reproductive Health, Institute for Advanced Physicians, Federal State Budgetary Institution "National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 65, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia; e-mail: tesamoylova@mail.ru

Гормональное контрацептивное кольцо – современный метод пролонгированной контрацепции

А.З. Хашукова✉, ORCID: 0000-0001-7591-6281, e-mail: azk05@mail.ru

С.А. Хлынова, e-mail: doc-khlinova@mail.ru

С.Б. Керчелаева, e-mail: ksb65@mail.ru

М.В. Бурденко, e-mail: bmv0306@mail.ru

Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Одним из приоритетных направлений современной медицины является сохранение здоровья и фертильности женщины в репродуктивном возрасте. Особое значение в решении данной задачи придается профилактике незапланированной беременности.

Предотвращение нежелательной беременности и аборта, медико-социальное консультирование занимают важное место в работе акушера-гинеколога.

Эффективность предотвращения нежелательной беременности является основным фактором в выборе средства, так же как и удобство его применения. В статье представлены данные о новых современных методах контрацепции, включающие пролонгированные формы комбинированной гормональной контрацепции. Проведен сравнительный анализ оральных и парентеральных средств контрацепции. Даны критерии эффективности и принципы рационального выбора средств контрацепции. Рассмотрен механизм действия гормонального контрацептивного лекарственного средства, содержащего этоногестрел и этинилэстрадиол. Дан обзор основных преимуществ, показаний к применению и побочных эффектов гормональных рилизинг-систем, контрацептивный эффект которых обусловлен комбинацией различных факторов, наиболее важным из которых является подавление овуляции. Проанализировано влияние гормонального вагинального кольца на биоценоз влагалища и слизистую шейки матки, на течение фоновых заболеваний шейки матки и возможности профилактики развития патогенной флоры, преимущества использования у женщин с неосложненной эктопией шейки матки: влияние на эпителизацию эктопии цилиндрического эпителия, а также благоприятное действие на эндометриозные гетеротопии. Приведены данные о частоте побочных реакций на фоне применения этого средства контрацепции, а также факторах риска, которые могут стать противопоказанием к применению гормонального вагинального кольца. Даны четкие рекомендации по послеабортной контрацепции.

Ключевые слова: пролонгированная гормональная контрацепция, гормональные рилизинг-системы, вагинальное гормональное кольцо, послеабортная контрацепция, этинилэстрадиол, этоногестрел

Для цитирования: Хашукова А.З., Хлынова С.А., Керчелаева С.Б., Бурденко М.В. Гормональное контрацептивное кольцо – современный метод пролонгированной контрацепции. *Медицинский совет*. 2020;(3):61–66. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-61-66.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Vaginal hormonal ring: a modern method for prolonged contraception

Asiat Z. Khashukoeva✉, ORCID: 0000-0001-7591-6281, e-mail: azk05@mail.ru

Svetlana A. Khlynova, e-mail: doc-khlinova@mail.ru

Svetlana B. Kerchelaeva, e-mail: ksb65@mail.ru

Marina V. Burdenko, e-mail: bmv0306@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Protection of women's reproductive health and fertility is one of the priorities for the modern medicine. The prevention of an unintended pregnancy is critical for successful solving of this problem.

Prevention of unwanted pregnancy and abortion, medical and social counselling are an integral part of the obstetrician-gynecologist activities.

The effectiveness of preventing an unwanted pregnancy is a major factor in choosing a remedy, as well as the ease of use. The article presents information on the new modern contraception methods, including prolonged forms of combined hormonal contraception. A comparative analysis of oral and parenteral contraceptives is provided. The authors gave criteria of efficacy and principles for rational choice of contraceptives. The mechanism of action of a hormonal contraceptive drug containing etonogestrel and ethinyl estradiol is described. The article reviews the main advantages, indications for use and side effects of hormonal releasing systems, which contraceptive effect is provided by a combination of various factors. The suppression of ovulation is the most important of these factors. The researchers provided an analysis of the effect of the vaginal hormonal ring on the biocenosis of vagina and cervical mucosa, on the course of background cervix diseases and the possibility of preventing the development of pathogenic flora, as well as the benefits of its use in women with uncomplicated ectopia of the cervix: the effect on the epithelialization of ectopia of columnar epithelium and the beneficial effect on endometrioid heterotopia. The article presents data on the

frequency of adverse effects associated with the use of the contraceptive method, as well as risk factors that may become a contraindication to the use of the vaginal hormonal ring. Clear guidelines for postabortion contraception are provided.

Keywords: prolonged hormonal contraception, hormonal releasing systems, vaginal hormonal ring, postabortion contraception, ethinyl estradiol, etonogestrel

For citation: Khashukoeva A.Z., Khlynova S.A., Kerchelaeva S.B., Burdenko M.V. NovaRing: a modern method for prolonged contraception. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):61–66. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-61-66.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным печальной статистики России, 35–50% всех беременностей являются нежеланными, причем наибольшая доля абортс приходится на женщин самого активного репродуктивного возраста – от 20 до 34 лет (42,8 на 1000 женщин соответствующего возраста), на втором месте – возрастная группа от 35 до 49 лет (14,1 на 1000), на третьем – от 15 до 19 лет (13,9 на 1000) [1]. В США количество последующих абортс после хирургического прерывания одной незапланированной беременности составляет 45% от числа всех абортс, в европейских странах – от 20 до 60%.

Перенесенное прерывание беременности может привести к развитию различных послеабортных воспалительных процессов внутренних половых органов, нарушению менструального цикла, эктопической беременности, а иногда и необратимым последствиям, исключающим дальнейшую репродукцию [2]. Есть данные об увеличении количества самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, чаще возникают слабость родовой деятельности и послеродовые кровотечения.

КРИТЕРИИ ВЫБОРА

ВОЗ считает наиболее приемлемыми и эффективными контрацептивные методы, обеспечивающие индекс Перля меньше единицы. В 1933 г. Раймонд Перл предложил индекс, который равен числу незапланированных беременностей в течение 1 года у 100 женщин, использующих тот или иной метод контрацепции. За последние десятилетия средства контрацепции претерпели эволюцию от барьерных методов до низкодозированных гормональных препаратов. На сегодняшний день к малоэффективным методам контрацепции относят естественные методы, прерванный половой акт, спермициды. Высокоэффективными признаны ВМС, комбинированные гормональные и прогестиновые контрацептивы. Наиболее употребляемые методы контрацепции требуют от женщины четкой самодисциплины при ежедневном применении контрацептива или непосредственно перед половым актом либо после него (спермициды, барьерные методы, препараты для экстренной контрацепции).

Выбор надежного метода контрацепции является индивидуальным с учетом возраста женщины, ее образования и мотивированности, репродуктивных планов, сопутствующей соматической патологии, безопасности и доступности контрацептивного средства. Подавляющее большинство женщин доверяют выбору врача, задачей которого является сформировать высокую приверженность женщины предложенному методу контрацепции. Использование различ-

ных методов контрацепции подразумевает абсолютно правильный или типичный режим использования. Абсолютно правильное применение подразумевает точный прием в одно и то же время, не допуская задержек более 12 ч, тогда как типичное применение может сопровождаться разнообразными нарушениями режима использования метода, что значительно снижает его эффективность [2–4].

На сегодняшний день комбинированные гормональные препараты являются лидерами контрацептивной надежности, обеспечивая низкое значение индекса Перля (0,3). Однако такой коэффициент возможен только при абсолютно правильном применении, при типичном использовании незапланированная беременность наступает у 9 женщин из 100 [2, 5, 6]. В течение последних 30 лет ведутся научные работы по влиянию гормональной контрацепции на восприимчивость ВПЧ и риск развития рака шейки матки. Исследования, посвященные влиянию КОК на состояние шейки матки, многочисленны, но весьма разноречивы. Большинство исследований подтверждают ассоциацию длительного применения гормональной контрацепции с развитием цервикальной неоплазии, однако данный факт не должен стать причиной отказа от этого эффективного метода контрацепции. ВОЗ рекомендует не вносить изменения в практику использования данного метода, а женщин, длительно применяющих гормональную контрацепцию, подвергать более тщательному скринингу рака шейки матки [7]. Данный факт диктует необходимость поиска инновационных методов контрацепции. Таковыми являются гормональные рилизинг-системы – парэнтеральные способы введения препаратов, обеспечивающих необходимый гормональный фон для контрацепции [4, 8].

В соответствии с «Медицинскими критериями приемлемости методов контрацепции» (последнее издание выпущено ВОЗ в 2015 г.) перед назначением любого контрацептива следует однозначно ответить на вопрос о возможности назначения противозачаточного препарата с учетом всех факторов риска¹. Несмотря на популярность КОК, процент прекращения их приема через 1 год составляет приблизительно 33–50%, что связывают прежде всего с развитием побочных эффектов в виде ожирения, артериальной гипертензии, повышения риска тромбозов [3, 9, 10]. Побочные эффекты, как правило, возникают в первые 6 месяцев приема и разделяются на клинические и зависящие от механизма действия. Если побочные эффекты сохраняются в течение 3–4 месяцев приема или прогрессивно усиливаются, то препарат следует отменить. Тяжелые осложнения в виде тромбозов или тромбоэмболий наблю-

¹ World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for contraceptive use. 5th edition, 2015. Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

даются крайне редко и чаще всего являются следствием скрытых генетических форм тромбофилий.

При этом хотя бы один фактор риска развития тромбоза в виде курения, ожирения, сахарного диабета может стать относительным противопоказанием к назначению гормональной контрацепции. Подбор контрацептива должен осуществляться на основании индивидуального и семейного анамнеза, соматического и гинекологического статусов в соответствии с критериями приемлемости ВОЗ. В настоящее время выбор контрацептивов достаточно велик, все шире внедряются обратимые контрацептивы пролонгированного действия, которые необходимо принимать или использовать не чаще 1 раза в месяц трансдермально, подкожно, интравагинально или внутриматочно [1, 3, 11, 12]. Применение методов контрацепции, альтернативных пероральному, значительно увеличивает возможности индивидуального подбора.

ГОРМОНАЛЬНОЕ ВАГИНАЛЬНОЕ КОЛЬЦО НОВАРИНГ

Одним из контрацептивов пролонгированного действия является гибкое гормонсодержащее вагинальное кольцо НоваРинг, которое состоит из гипоаллергенного этинилвинилацетата (ЭВА) диаметром 54 мм и толщиной 4 мм, широко используемого в медицинской практике для изготовления различных имплантатов. Перед назначением вагинального кольца НоваРинг так же, как и перед назначением другой гормональной контрацепции, следует учитывать противопоказания к его применению: гиперчувствительность к этоногестрелу, этинилэстрадиолу и/или к какому-либо из вспомогательных веществ в составе препарата; венозный тромбоз или тромбоэмболия (ВТЭ), в т.ч. тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), в настоящее время или в анамнезе; артериальный тромбоз или артериальная тромбоэмболия (АТЭ), в т.ч. инфаркт миокарда и инсульт, или продромальные состояния (транзиторная ишемическая атака, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; выявленная наследственная или приобретенная предрасположенность к венозной или артериальной тромбоэмболии, включая резистентность к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, дефицит антитромбина III, протеина С, протеина S, антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); наличие множественных факторов высокого риска развития венозной или артериальной тромбоэмболии (см. «Особые указания») или наличие одного такого серьезного фактора риска, как сахарный диабет с диабетической ангиопатией, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая дислипидопроteinемия; объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией или обширная травма (см. «Особые указания»); панкреатит с тяжелой гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; острые или хронические заболевания печени тяжелой степени (до нормализации показателей функции печени); наличие опухолей печени (злокачественных или доброкачественных) в настоящее время или в анамнезе; наличие гормонозависимых злокачественных заболеваний, в т.ч. в анамнезе (например, молочной железы или матки), или подозрение на них; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе; кровотечения из влагалища неясной этиологии;

совместное применение с противовирусными препаратами прямого действия, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир; беременность, в т.ч. предполагаемая; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности препарата НоваРинг® у девочек-подростков до 18 лет). В случае выявления или развития впервые какого-либо из этих заболеваний/состояний или факторов риска на фоне применения препарата НоваРинг®, вагинальное кольцо должно быть немедленно удалено. Кольцо содержит 2,7 мг этинилэстрадиола и 11,7 мг этоногестрела, по биологическому градиенту путем диффузии во влагалище ежедневно в непрерывном режиме выделяется 15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела, который является первичным активным метаболитом дезогестрела, что обеспечивает минимальное системное влияние гормонов на организм женщины [6, 13, 14]. Сложная система мембран позволяет выделяться только строго определенному количеству гормонов в течение всего времени использования препарата НоваРинг. Активные ингредиенты равномерно распределены внутри кольца таким образом, что не образуют внутри него резервуара, поэтому даже если кольцо повредится, не может произойти «выброса» гормонов. Колебания температуры тела не влияют на контрацептивный эффект НоваРинга. Выделяющееся в течение суток определенное количество гормонов обеспечивает эффективное подавление овуляции и высокую контрацептивную надежность: индекс Перля не превышает 0,4–0,6 [2, 4, 14]. Гормоны, всасываясь через слизистую оболочку влагалища, находятся в системном кровотоке в постоянных низких концентрациях, что обеспечивает стабильный гормональный фон без ежедневных колебаний уровней гормонов [6, 10, 14].

Этоногестрел – высокоселективный гестаген последнего поколения, является биологически активным метаболитом дезогестрела и имеет высокое сродство к рецепторам прогестерона, низкое сродство с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) и низкое к андрогеновым рецепторам. Этим фактом обусловлена высокая селективность препарата и низкая вероятность развития андрогензависимых побочных реакций, в отличие от других гестагенов, используемых в КОК [2, 15, 16].

Одним из основных преимуществ вагинального кольца НоваРинг является отсутствие первичного прохождения через печень и желудочно-кишечный тракт содержащихся в нем гормонов, что позволяет достичь необходимой эффективности и отличной переносимости при использовании меньших доз гормонов, чем в таблетированных формах, и избежать связанных с этим побочных эффектов [2, 17, 18]. Пациентки, использующие НоваРинг, подвергаются наименьшему эстрогенному воздействию по сравнению с пациентками, принимающими другие препараты гормональной контрацепции; кроме того, у них наблюдаются наименьшие колебания уровня этинилэстрадиола в крови, и за счет вагинального введения достигается стабильный гормональный фон [4, 11, 16]. В связи с более низким системным эстрогенным воздействием, отсутствием эффекта на углеводный, липидный спектр и гемостаз вагинальное кольцо может быть выбором контрацепции у курящих пациенток и пациенток с неосложненным сахарным диабетом.

Вагинальное кольцо НоваРинг вводится в первый день менструального цикла без участия медицинского персонала, при выполнении искусственного прерывания беременности – в день выполнения операции. Возможна установка кольца на 2–5-й дни цикла, тогда в этом цикле в первые 7 дней применения НоваРинга рекомендуется дополнительное использование барьерных методов контрацепции. Женщина самостоятельно вводит кольцо в удобном ей положении – стоя, сидя на корточках, лежа. Кольцо зажимается между пальцами и полностью вводится во влагалище достаточно глубоко, где оно под воздействием тазовой мускулатуры и стенок влагалища занимает правильное положение, подстраиваясь к индивидуальным размерам женщины. Небольшая категория женщин отмечает дискомфорт и чувство инородного тела при использовании кольца. Два рандомизированных исследования сообщают о 9% женщин с выскальзыванием кольца по меньшей мере 1 раз в неделю [16], а у 20% выскальзывание кольца случалось 1 раз за 3 недели [19].

Некоторые пациентки (13–16%) предпочитают убирать кольцо во время полового акта. Эффективность контрацепции сохраняется, если кольцо находится во влагалище менее 3 часов [19, 20]. Использование вагинального кольца не требует динамического наблюдения и дополнительных методов контроля.

Пусковым моментом начала работы НоваРинга является изменение градиента концентраций при введении его во влагалище и температура тела, то есть когда кольцо находится во влагалище, выделения гормонов не происходит. Интенсивное кровоснабжение делают влагалище идеально подходящим местом для абсорбции стероидов [21].

Одно кольцо рассчитано на один менструальный цикл: через 3 недели нахождения кольца НоваРинг его удаляют в тот же день недели, когда оно было введено, далее следует недельный перерыв. В течение данного перерыва появляется менструальноподобная реакция, которая наступает обычно через 2–3 дня после удаления. После 7-дневного перерыва женщина вводит новое кольцо, таким образом соблюдается стандартный режим приема для КОК: 21 день приема и 7 дней перерыва.

Для удаления кольца его необходимо подцепить указательным пальцем и аккуратно вытянуть из влагалища. В тех случаях, когда пропущено время удаления кольца, оно может находиться во влагалище не более 4 недель, при этом эффективность НоваРинга не снижается.

ПОСЛЕАБОРТНАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ

Положительно зарекомендовало себя использование НоваРинг после аборта в первом триместре, которое вводили сразу после манипуляции (32,3%) или не позднее 5-го дня после прерывания беременности (67,7%) [3, 14].

Авторами отмечен оптимальный контроль цикла, связанный со стабильным гормональным фоном. Нежелательные явления были редкими, а инфекционные осложнения при использовании вагинального комбинированного гормонального кольца НоваРинг отсутствовали [4, 16]. Также было отмечено положительное влияние гормонального вагинального кольца на функциональные образования яичников

в первые 2 месяца после аборта. Таким образом, НоваРинг является приемлемым методом контрацепции после хирургического аборта в первом триместре беременности [3, 14].

Использование гормональных контрацептивов, содержащих только прогестины, КОК, вагинального кольца или трансдермального пластыря может быть начато сразу после хирургического аборта [22, 23]. К тому же такое использование КОК, по результатам исследований, было связано с уменьшением числа дней кровотечения в ходе послеабортной реабилитации по сравнению с женщинами, их не использующими [23].

ВЛИЯНИЕ НОВАРИНГА НА БИОЦЕНОЗ ВЛАГАЛИЩА И ЭПИТЕЛИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Представляется интересным влияние кольца НоваРинг на доброкачественные заболевания шейки матки и микробиотоз влагалища. Результаты крупномасштабных исследований показали отсутствие патологических изменений мазков с шейки матки, некоторые авторы выявили повышение местного иммунитета и увеличение количества лактобактерий на фоне использования вагинального кольца. В рандомизированном исследовании женщины, использовавшие кольцо, несколько чаще указывали на незначительное или умеренное увеличение вагинальной секреции по сравнению с пользователями КОК (63% против 43%), при этом лабораторные изменения выявлены не были. Пациентки, применявшие кольцо, имели в 2,7 раза выше число колоний лактобактерий, продуцирующих перекись водорода, чем в группе КОК, что значительно улучшает неспецифический защитный механизм в предотвращении бактериальной и вирусной инфекции [4, 16].

Группой российских авторов проводилось исследование влияния кольца на течение фоновых заболеваний шейки матки, по результатам которых выявлено положительное влияние на эпителизацию эктопии цилиндрического эпителия, а также благоприятное действие на эндометриозидные гетеротопии. Заживление простой эктопии размером до ¼ диаметра отмечалось в 61% случаев через 3 месяца применения НоваРинга, а полное формирование зоны превращения с перекрытием метапластического эпителия от периферии к центру произошло к 6-му месяцу. Данные результаты позволяют рекомендовать НоваРинг для контрацепции у пациенток с эктопией шейки матки, а также использовать кольцо в качестве препарата выбора для контрацепции у женщин с эндометриозом шейки матки [24].

По данным еще одного российского исследования, после 6-месячного использования НоваРинг нормоценоз выявлен у 56,6% женщин и был преобладающим, на кольпоскопии преобладали признаки эпителизации эктопии шейки матки у 60% пациенток с появлением большого количества протоков открытых желез, увеличением числа закрытых желез, метапластического эпителия и уменьшением площади самой эктопии.

На основании собственных результатов авторы сделали вывод о дополнительном положительном влиянии НоваРинг на биотоз влагалища и возможности рекомендовать данный контрацептивный метод женщинам с неосложненной эктопией шейки матки [25].

Влагалищное кольцо НоваРинг практически не выпадает, не ощущается как инородное тело и не мешает при половых контактах, кроме того, не снижает чувствительность партнеров, не нарушает интимности и спонтанности сексуальных отношений. По данным некоторых авторов, 89% женщин и 91% их половых партнеров отмечают улучшение качества сексуальных отношений, повышение сексуальной активности [3, 13, 14]. Имеющиеся данные свидетельствуют о благоприятном воздействии гормональной контрацепции на сексуальную активность вообще. Возможно положительное влияние на различные физиологические аспекты сексуальной функции [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вагинальное кольцо НоваРинг является гормональным комбинированным контрацептивным средством с режимом применения 1 раз в месяц.

Преимуществом гормональной системы НоваРинг является прежде всего отсутствие эффекта первичного прохождения через печень, что снижает вероятность системного действия, развития побочных реакций и, как результат, возможность использования пациентками с соматическими заболеваниями. Наименьшее эстрогенное воздействие достигается отсутствием резкого колебания

уровня этинилэстрадиола в крови за счет равномерной влагалищной абсорбции, при этом достигается стабильный гормональный фон [4, 11, 16]. Многочисленные клинические исследования подтвердили не только высокую контрацептивную эффективность и приемлемость влагалищной контрацептивной системы, но и показали оптимальный контроль цикла в процессе контрацепции, отсутствие отрицательного влияния на липидный, углеводный статусы.

Помимо надежной контрацепции влагалищного кольца НоваРинг, отмечено его положительное влияние на биоценоз влагалища с достоверным повышением уровня лактобацилл. Также при использовании НоваРинг у молодых женщин с неосложненной эктопией шейки матки отмечалось положительное влияние на эпителизацию эктопии цилиндрического эпителия, а также благоприятное действие на эндометриоидные гетеротопии.

Отсутствие необходимости ежедневного перорального приема способствует приверженности лечению со стороны пациенток, минимизирует частоту побочных реакций, связанных с нарушением режима приема контрацептивного препарата, что делает НоваРинг удобной, контрацептивной системой.



Поступила / Received 26.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2020

Принята в печать / Accepted 18.02.2020

Список литературы

- Суринов А.Е. *Здравоохранение в России. 2013. Статистический сборник*. М.: Росстат; 2013. 380 с.
- Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Шешко Е.Л. Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. *Гинекология*. 2014;(1):13–21. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-01-2014/meditsinskie_kriterii_priemlemosti_dlya_ispolzovaniya_metodov_kontratseptsii.
- Радзинский В.Е. (ред.) *Пролонгированная контрацепция. Удобство как залог надежности*. М.: Status Praesens; 2014. 24 с. Режим доступа: <https://docplayer.ru/49411417-Prolongirovannaya-kontratsepciya-udobstvo-kak-zalog-nadyozhnosti.html>.
- Хашукова А.З., Сухова Т.Н. Влагалищная гормональная рилизинг-система – безопасный и надежный метод контрацепции. *Medica mente. Лечим с умом*. 2016;(2):34–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28173578>.
- Dieben T.O., Roumen F.J., Apter D. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(3):585–593. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02124-5.
- Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565–573. doi: 10.1503/cmaj.121280.
- Подзолкова Н.М. Гормональная контрацепция: вопросы безопасности и переносимости. *РМЖ*. 2009;(1):5–10. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalnaya_kontratsepciya_voprosy_bezopasnosti_i_perenosimosti/.
- Минкина Г.Н. Цервикальный рак и гормональные контрацептивы (обзор литературы). *Доктор.ру*. 2014;(51):56–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23028535>.
- Roumen F.J., Apter D., Mulders T.M.T., Dieben T.O.M. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 2001;16(3):469–475. doi: 10.1093/humrep/16.3.469.
- Curtis K.M., Tepper N.K., Marchbanks P.A. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *J Womens Health*. 2011;20(6):825–828. doi: 10.1089/jwh.2011.2851.
- Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Carayon F., Schultz K.F., Helmerhorst F. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(1):CD003987. doi: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
- Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: Adapted From the World Health Organization Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2nd Edition. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-05):1–60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23784109>.
- Secura G.M., Allsworth J.E., Madden T., Mullersman J.L., Peipert J.F. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(2):115–117. doi: 10.1016/j.ajog.2010.04.017.
- Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Положительное влияние вагинальной гормональной системы на контроль регулярного цикла. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9(5):75–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15581593>.
- Novak A., Loge C., Abetz L., Meulen E.A. The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. *Contraception*. 2003;67(3):187–194. doi: 10.1016/s0010-7824(02)00514-0.
- van den Heuvel M.W., van Bragt A.J.M., A.K.M. Alnabawy, M.C. Kaptein. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(3):168–174. doi: 10.1016/j.contraception.2005.03.005.
- Veres S., Miller L., Burlington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(3):555–563. doi: 10.1097/01.AOG.0000136082.59644.13.
- Доброхотова Ю.Э., Затицкая Н.Г. Современные представления о механизмах развития дисбиоза влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008;(1):7–9. Режим доступа: <https://www.gynecology.ru/jour/article/view/196?locale=ru>.
- Creinin M.D., Meyn L.A., Borgatta L., Barnhart K., Jensen J., Burke A. et al. Multicenter comparison of the contraceptive ring and patch: A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(2):267–277. doi: 10.1097/01.AOG.0000298338.58511.d1.
- Roumen F.J., Monique M.T., Hoomans E.H. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing): first experience in daily clinical practice in the Netherlands. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2006;11(1):14–22. doi: 10.1080/13625180500389547.
- Brucker C., Karck U., Merkle E. Cycle control, tolerability, efficacy and acceptability of the vaginal contraceptive ring, NuvaRing: results of clinical experience in Germany. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2008;13(1):31–38. doi: 10.1080/13625180701577122.
- Brache V., Faundes A. Contraceptive vaginal rings: a review. *Contraception*. 2010;82(5):418–427. doi: 10.1016/j.contraception.2010.04.012.
- Steinauer J.E., Sokoloff A., Roberts E.M., Drey E.A., Dehlendorf C., Prager S. Immediate versus delayed initiation of the contraceptive patch after abortion: a randomized trial. *Contraception*. 2014;89(1):42–47. doi: 10.1016/j.contraception.2013.03.002.
- Gaffield M.E., Kapp N., Ravi A. Use of combined oral contraceptives post abortion. *Contraception*. 2009;80(4):355–362. doi: 10.1016/j.contraception.2009.04.005.
- Юрасова Е.А., Новик О.М., Захарова В.Е. Возможность применения рилизинг-системы НоваРинг при доброкачественных заболеваниях шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2008;(6):6–8. Режим доступа: https://www.gynecology.ru/jour/article/view/217?locale=ru_RU.
- Егорова А.Т., Базина М.И., Коржова И.Н. Влияние гормональной влагалищной рилизинг-системы НоваРинг на состояние доброкачественных заболеваний шейки матки и микробиоценоза влагалища. *РМЖ*. 2007;(3):178. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Miyaniye_gormonalnoy_vlagalishchnoy_rilizing_sistemy_NovaRing_na_sostoyaniye_dobrokachestvennykh_zabolevaniy_sheyki_matki_i_mikrobiotsenoza_vlagalisha.
- Guida M., Di Spiezo Sardo A., Bramante S., Sparice S., Acunzo G., Tommaselli G.A. et al. Effects of two types of hormonal contraception – oral versus intravaginal – on the sexual life of women and their partners. *Human Reproduction*. 2005;20(4):1100–1116. doi: 10.1093/humrep/deh686.

References

1. Surinov A.E. *Healthcare in Russia. 2013. Statistical Digest*. Moscow: Rosstat; 2013. 380 p. (In Russ.)
2. Prilep'skaya V.N., Mezhevitsina E.A., Sheshko E.L. Medical eligibility criteria for using various methods of contraception. *Ginekologiya = Gynecology*. 2014;(1):13–21. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-01-2014/meditsinskie_kriterii_priemlemosti_dlya_ispolzovaniya_metodov_kontratseptsii.
3. Radzinskiy V.E. (ed.). *Prolonged contraception. Ease of use as assurance of reliability*. Moscow: Status Praesens; 2014. 24 p. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.ru/49411417-Prolongirovannaya-kontracepciya-udobstvo-kak-zalog-nadyozhnosti.html>.
4. Khashukoeva A.Z., Sukhova T.N. Vaginal hormonal releasing system: a safe and reliable contraception method. *Medica mente. Lechim s umom = Medica mente. Treating reasonably*. 2016;(2):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28173578>.
5. Dieben T.O., Roumen F.J., Apter D. Efficacy, cycle control and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;100(3):585–593. doi: 10.1016/s0029-7844(02)0124-5.
6. Allen R.H., Cwiak C.A., Kaunitz A.M. Contraception in women over 40 years of age. *CMAJ*. 2013;185(7):565–573. doi: 10.1503/cmaj.121280.
7. Podzolkova N.M. Hormonal contraception: safety and tolerability. *RMZH = RMJ*. 2009;(1):5–10. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Gormonalnaya_kontracepciya_voprosy_bezopasnosti_i_perenosimosti/.
8. Minkina G.N. Cervical Cancer and Hormonal Contraceptives: Review of Literature. *Doktor.ru = Doktor.ru*. 2014;(S1):56–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23028533>.
9. Roumen F.J., Apter D., Mulders T.M.T., Dieben T.O.M. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Hum Reprod*. 2001;16(3):469–475. doi: 10.1093/humrep/16.3.469.
10. Curtis K.M., Tepper N.K., Marchbanks P.A. U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2010. *J Womens Health*. 2011;20(6):825–828. doi: 10.1089/jwh.2011.2851.
11. Gallo M.F., Lopez L.M., Grimes D.A., Carayon F., Schultz K.F., Helmerhorst F. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(1):CD003987. doi: 10.1002/14651858.CD003987.pub5.
12. Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). U.S. Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2013: Adapted From the World Health Organization Selected Practice Recommendations for Contraceptive Use, 2nd Edition. *MMWR Recomm Rep*. 2013;62(RR-05):1–60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23784109>.
13. Secura G.M., Allsworth J.E., Madden T., Mullersman J.L., Peipert J.F. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(2):115–117. doi: 10.1016/j.ajog.2010.04.017.
14. Dobrokhotova Yu.E., Il'ina I.Yu. A positive effect of the vaginal hormonal system on control of the menstrual cycle. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2010; 9(5):75–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15581593>.
15. Secura G.M., Allsworth J.E., Madden T., Mullersman J.L., Peipert J.F. The Contraceptive CHOICE Project: reducing barriers to long-acting reversible contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;203(2):115–117. doi: 10.1016/j.ajog.2010.04.017.
16. van den Heuvel M.W., van Bragt A.J.M., A.K.M. Alnabawy, M.C. Kaptein. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception*. 2005;72(3):168–174. doi: 10.1016/j.contraception.2005.03.005.
17. Veres S., Miller L., Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(3):555–563. doi: 10.1097/01.AOG.0000136082.59644.13.
18. Dobrokhotova Yu.E., Zatkiyan N.G. A contemporary view of mechanisms of vaginal dysbiosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2008;(1):7–9. (In Russ.) Available at: https://www.gynecology.su/jour/article/view/1967?locale=ru_RU.
19. Creinin M.D., Meyn L.A., Borgatta L., Barnhart K., Jensen J., Burke A. et al. Multicenter comparison of the contraceptive ring and patch: A randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(2):267–277. doi: 10.1097/01.AOG.0000298338.58511.d1.
20. Roumen F.J., Monique M.T., Hoomans E.H. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing): first experience in daily clinical practice in the Netherlands. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2006;11(1):14–22. doi: 10.1080/13625180500389547.
21. Brucker C., Karck U., Merkle E. Cycle control, tolerability, efficacy and acceptability of the vaginal contraceptive ring, NuvaRing: results of clinical experience in Germany. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 2008;13(1):31–38. doi: 10.1080/13625180701577122.
22. Brache V., Faundes A. Contraceptive vaginal rings: a review. *Contraception*. 2010;82(5):418–427. doi: 10.1016/j.contraception.2010.04.012.
23. Steinauer J.E., Sokoloff A., Roberts E.M., Drey E.A., Dehlendorf C., Prager S. Immediate versus delayed initiation of the contraceptive patch after abortion: a randomized trial. *Contraception*. 2014;89(1):42–47. doi: 10.1016/j.contraception.2013.03.002.
24. Gaffield M.E., Kapp N., Ravi A. Use of combined oral contraceptives post abortion. *Contraception*. 2009;80(4):355–362. doi: 10.1016/j.contraception.2009.04.005.
25. Yurasova E.A., Novik O.M., Zakharova V.E. Possibility of using Novaring releasing system in benign cervix diseases. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2008;(6):6–8. (In Russ.) Available at: https://www.gynecology.su/jour/article/view/217?locale=ru_RU.
26. Egorova A.T., Bazina M.I., Korzhova I.N. Effect of NuvaRing vaginal hormonal releasing system on the benign cervix diseases status and vaginal microbiocenosis. *RMZH = RMJ*. 2007;(3):178. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Vliyanie_gormonalnoy_vlagalishchnoy_rilizingsistemy_NovaRing_na_sostoyanie_dobrokhachestvennyh_zabolevaniy_sheyki_matki_i_mikrobiocenoza_vlagalishcha.
27. Guida M., Di Spizio Sardo A., Bramante S., Sparice S., Acunzo G., Tommaselli G.A. et al. Effects of two types of hormonal contraception – oral versus intravaginal – on the sexual life of women and their partners. *Human Reproduction*. 2005;20(4):1100–1116. doi: 10.1093/humrep/deh686.

Информация об авторах:

Хашукоева Асият Зульфировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: azk05@mail.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: doc-khlinova@mail.ru

Керчелаева Светлана Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ksb65@mail.ru

Бурденко Марина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: bmv0306@mail.ru

Information about the authors:

Asiat Z. Khashukoeva, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: azk05@mail.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: doc-khlinova@mail.ru

Svetlana B. Kerchelaeva, Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: ksb65@mail.ru

Marina V. Burdenko, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: bmv0306@mail.ru

Возможности оптимизации подготовки к беременности при наличии состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией

М.А. Виноградова✉, ORCID: 0000-0001-9827-1922, e-mail: mary-grape@ya.ru

Т.В. Кирсанова, ORCID: 0000-0002-6125-590X, e-mail: a_tatya@mail.ru

Д.С. Серебрянская, ORCID: 0000-0001-8464-6789, e-mail: diasier@inbox.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Реализация репродуктивной функции является одной из главных составляющих качества жизни женщин. Несмотря на значительные успехи в терапии бесплодия и профилактике репродуктивных потерь, данные проблемы все еще остаются актуальными. Также важна своевременная диагностика различных патологических процессов для определения тактики подготовки женщин к беременности и дальнейшего ее ведения с учетом патогенетических особенностей заболеваний. Предпринимаются различные попытки оптимизации как диагностических, так и терапевтических подходов. Особое внимание направлено на выделение групп риска и обеспечение максимально эффективной подготовки к беременности, принимая во внимание возможные факторы риска неблагоприятных исходов. Адекватная диагностика фоновой патологии и применение доказанно эффективных методов прегравидарной подготовки способны обеспечить значительное улучшение исходов беременности. Особенности функционирования сосудистой системы способны сказаться как на жизни женщины в целом, так и на исходах беременности. Дисфункция эндотелия – составная часть патогенеза множества нозологий (сахарный диабет, хроническая венозная болезнь, гипертоническая болезнь, аутоиммунная патология и др.). Восстановление нарушения работы эндотелия сосудов и, как следствие, профилактика вероятных сосудистых осложнений – одна из новых целей в превентивном подходе к беременности. Многообещающим центром данного подхода рассматривается препарат сулодексид. Три основных эффекта данного препарата – антитромботический, противовоспалительный и защитный в отношении эндотелия – обеспечивают значительное расширение возможностей подготовки к беременности при многих нозологиях. В данном обзоре представлены основные его особенности и области применения.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, сулодексид, репродуктивные потери, хроническая венозная болезнь, прегравидарная подготовка

Для цитирования: Виноградова М.А., Кирсанова Т.В., Серебрянская Д.С. Возможности оптимизации подготовки к беременности при наличии состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией. *Медицинский совет.* 2020;(3):68–73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-68-73.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities of optimization of pregnancy preparation in the presence of conditions accompanied by endothelial dysfunction

Mariya A. Vinogradova✉, ORCID: 0000-0001-9827-1922, e-mail: mary-grape@ya.ru

Tat'yana V. Kirsanova, ORCID: 0000-0002-6125-590X, e-mail: a_tatya@mail.ru

Diana S. Serebriyskaya, ORCID: 0000-0001-8464-6789, e-mail: diasier@inbox.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The implementation of the reproductive function is one of the main components of women's quality of life. Despite significant progress in the treatment of infertility and prevention of reproductive losses, these problems are still relevant. It is also important to timely diagnose various pathological processes in order to determine the tactics of preparing women for pregnancy and its further management, taking into account the pathogenetic characteristics of diseases. Various attempts have been made to optimize both diagnostic and therapeutic approaches. Special attention is paid to identifying risk groups and ensuring the most effective preparation for pregnancy, taking into account possible risk factors for adverse outcomes. Adequate diagnostics of background pathology and the use of proven effective methods of pregravid preparation can significantly improve pregnancy outcomes. Peculiarities of the vascular system functioning may affect both the life of the woman in general and the outcome of pregnancy. Endothelial dysfunction is a component of pathogenesis of many

nosologies (diabetes mellitus, chronic venous disease, hypertension, autoimmune pathology, etc.). Restoration of vascular endothelial dysfunction and, as a consequence, prevention of probable vascular complications is one of the new goals in the preventive approach to pregnancy. The promising center of this approach is considered to be the drug sulodexide. The three main effects of this drug – antithrombotic, anti-inflammatory and defensive in relation to endothelium – provide a significant increase in pregnancy preparation possibilities in many nosologies. This review presents its main features and areas of use.

Keywords: endothelial dysfunction, sulodexide, reproductive losses, chronic venous disease, pregravid preparation

For citation: Vinogradova M.A., Kirsanova T.V., Serebriyskaya D.S. Possibilities of optimization of pregnancy preparation in the presence of conditions accompanied by endothelial dysfunction. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):68–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-68-73.

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

ВВЕДЕНИЕ

В основе многих патологических процессов женской репродуктивной системы лежат нарушения в работе сосудистой системы. Сбалансированность гемостаза зависит от взаимодействия плазменных и тромбоцитарных факторов, а также от нормального функционирования эндотелия сосудов. Дисфункция эндотелия может быть обусловлена воздействием различных повреждающих факторов на стенку сосуда в результате метаболических нарушений, воспаления, аутоиммунных процессов, осложнений беременности. Возникающий при этом прокоагулянтный потенциал может приводить к нарушению кровоснабжения различных органов. Эндотелиальная дисфункция является важным звеном патогенеза многих заболеваний: артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической венозной недостаточности, хронического эндометрита [1].

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Известно, что повреждение эндотелия является важной составляющей триады Вирхова, а соответственно, неотъемлемой частью патогенеза тромботических событий. В физиологических условиях поверхностный слой эндотелия сосудов (гликокаликс) выступает в роли рецептора механического раздражения, участвует в регуляции тонуса сосудов и их проницаемости, а также контролирует взаимодействие циркулирующих клеток крови с клетками эндотелия. Повреждение гликокаликса неизбежно приводит к нарушению полноценного функционирования эндотелия и сосуда в целом. При патологических процессах, таких как атеросклероз, ишемия и диабет, происходит истончение гликокаликса и активация эндотелиальных клеток. В сочетании эти два фактора запускают каскад реакций, способных приводить к сужению сосудов и их тромбированию. Нередко в качестве причины бесплодия или невынашивания беременности рассматривается хронический воспалительный процесс, при котором нарушается микроциркуляция и страдает функция эндотелия.

Мембрана эндотелия непосредственно контактирует с током крови, и даже незначительные ее повреждения способны приводить к активации каскада свертывающей системы. К примеру, нередко у пациентов в группе риска выявляется такая патология, как хронический эндометрит (ХЭ). Это хроническое воспалительное заболевание протекает фактически бессимптомно. Недавние исследования показали потенциальное неблагоприятное воздействие ХЭ на фертильность. По данным современной литературы, распространенность ХЭ составляет до 56,8% у женщин, страдающих бесплодием, и до 67,6% у женщин с привычным невынашиванием беременности. Считается, что микроорганизмы являются основной причиной возникновения ХЭ, поскольку назначение антибиотиков является эффективной терапией для ХЭ [2]. Сообщалось, что пациенты, у которых был вылечен ХЭ, имеют более высокую частоту наступления беременности и имплантации по сравнению с пациентами с персистирующим ХЭ [3]. Учитывая то, что ХЭ – это длительный, часто полиэтиологичный воспалительный процесс, одним из его проявлений становится нарушение функции эндотелия сосудов эндометрия, приводящее к активации свертывающей системы крови и в результате к нарушению процессов инвазии трофобласта. Эти нарушения безусловно являются вторичными, но данных о возможной длительности и обратимости эндотелиальной дисфункции сосудов эндометрия после элиминации возбудителя и стихания воспалительного процесса в современной литературе не обнаружено. В подобных случаях антикоагулянтная терапия не способна устранить причину, важно избрать терапевтический подход, направленный на восстановление гликокаликса.

Наиболее перспективным средством для коррекции эндотелиальной дисфункции является сулодексид [4]. Известно, что поверхность просвета сосуда выстлана гликокаликсом, который состоит из богатого углеводами слоя протеогликанов, гиалуроновой кислоты, гликопротеинов и адсорбированных белков плазмы. Гликокаликс выполняет несколько функций, в том числе контролирует сосудистый тонус и регулирует проницаемость, ингибирует активность комплемента и взаимодействует с лейкоцитами и тромбоцитами [5, 6]. Главной из его

функций является поддержание тока крови посредством обеспечения антитромботического и профибринолитического эффекта. Ключевым звеном в этом процессе является антитромбин, который связан с гепарансульфатными протеогликанами и взаимодействует с факторами свертывания. Гепарин, сульфатированный гликозаминогликан, оказывает множественные благоприятные эффекты на эндотелий за счет защиты от активных форм кислорода, ингибирования связывания лейкоцитов и подавления цитокинов. Гепарин также связывается непосредственно с эндотелием и восстанавливает гликокаликс.

Сулодексид содержит приблизительно 80% гепарансульфата (также известного как быстро движущийся гепарин) и 20% дерматансульфата [7]. Сульфатированные домены похожи на домены гепарина и имеют общие свойства связывания с белками, хотя гепарансульфатные цепи обычно длиннее, чем у гепарина [8]. Гепарансульфат имеет молекулярную массу 7000 дальтон по сравнению с 4000–5000 дальтон для низкомолекулярного гепарина и 15000 дальтон для нефракционированного гепарина.

Дерматансульфат проявляет антикоагулянтную активность за счет угнетения активности фактора X и активации тромбина через кофактор гепарина II, природный ингибитор. Сулодексид выпускается для применения во внутривенных и внутримышечных формах вместе с оральными капсулами. Пиковые концентрации достигаются вскоре после внутривенной инъекции, уменьшаются через 1–4 ч, а затем достигают нулевой концентрации через 18 ч. В отличие от гепаринов сулодексид может всасываться в кишечнике [8–10]. Метаболизм происходит через печень, и экскреция в основном осуществляется почками. Механизмы действия сулодексида способствуют его широкому клиническому применению (*рис.*).

В основе действия сулодексида лежат три наиболее важных механизма: антитромботический, противовоспалительный и протективный в отношении эндотелия. Антитромботический эффект сулодексида направлен на снижение генерации тромбина благодаря антипротеазной активности как антитромбина, так и гепарина-кофактора II [12]. Сулодексид ускоряет спонтанный фибринолиз образовавшегося сгустка путем повышения тканевого активатора плазминогена и снижения

ингибитора активатора плазминогена [13], также он способен снижать агрегацию тромбоцитов [14]. Сулодексид угнетает активацию лейкоцитов и их адгезию к эндотелиальным клеткам, уменьшает высвобождение цитокинов, фактора некроза опухоли и фактора агрегации тромбоцитов из полиморфноядерных лейкоцитов [9, 15]. Считается, что гепарин и производные гепарина связывают белки острой фазы и компоненты комплемента, цитокины и факторы роста. Гепарины также ингибируют адгезию к эндотелиальным клеткам путем связывания L- и P-селектина [9, 16]. Кроме того, сулодексид усиливает эффекты высвобождения растворимого эндоглина из моноцитов, что считается важным противовоспалительным действием [17]. Уменьшая секрецию медиаторов воспаления, включая интерлейкины 1 β , 7, 8, 12, 17 и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, сулодексид подавляет действие макрофагов [18, 19]. Считается, что гепарановый компонент подавляет производство супероксида в нейтрофилах [20]. Реактивные виды оксидов также уменьшаются за счет повышения активности супероксиддисмутазы [21].

Через гепарановый компонент осуществляется угнетение гепараназы, которая расщепляет гепарансульфатные цепи протеогликанов и способна повредить гликокаликс. Деградация гликокаликса обеспечивает более легкую адгезию воспалительных клеток, накопление липидов в интиме и высвобождение цитокинов и хемокинов, связанных с гепарансульфат-протеогликанами. Кроме того, гепараназа активирует макрофаги с помощью толлоподобных рецепторов [20]. Сулодексид также обладает многочисленными антипротеолитическими эффектами посредством модуляции ферментов серина и матриксных металлопротеиназ (ММР) [22]. ММР являются протеолитическими ферментами, которые разрушают внеклеточный матрикс и играют роль в различных патологических сосудистых процессах, включая хроническую венозную недостаточность.

Основная роль сулодексида заключается в защите и восстановлении эндотелия. Эндотелий необходим для гомеостаза коагуляционной системы с модуляцией местной воспалительной среды и регуляцией тонуса сосудов. Первостепенное значение для поддержания целостности и функции эндотелия имеют гликозаминогликаны, которые обеспечивают структурный матрикс и покрывают

● **Рисунок.** Биологические эффекты сулодексида [11]

● **Figure.** Biological effects of sulodexide [11]

Антитромботический	Противовоспалительный	Защита эндотелия
• Повышение tPA • Снижение PAI	• Снижение активации и адгезии лейкоцитов • Снижение выработки цитокинов, TNF • Снижение агрегации тромбоцитов • Ингибирование гепараназы • Снижение протеолиза	• Восстановление гликокаликса • Стабилизация факторов роста фибробластов • Снижение ММР • Ингибирование гепараназы • Регуляция сосудистого тонуса

поверхность эндотелия, чтобы помочь в регуляции проницаемости. Сулодексид поддерживает и восстанавливает функциональность эндотелиального гликокаликса из-за увеличенного количества предшественников эндотелиальных гликоаминогликанов [22].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Исходно применение сулодексида было обусловлено преимущественно его антитромботическим эффектом и рассматривалось в контексте тромбопрофилактики. Клиническое применение было сосредоточено на хронических венозных заболеваниях и профилактике рецидивирующих венозных тромбозов. По мере накопления опыта применения при различных заболеваниях спектр патологии стал значительно шире. В настоящее время о наличии эндотелиальной дисфункции можно говорить при синдроме поликистозных яичников, сахарном диабете, ожирении, курении, артериальной гипертензии, хронических заболеваниях почек, щитовидной железы, хронической венозной недостаточности, сердечно-сосудистых заболеваниях. Необходимо отметить, что сулодексид не заменяет гепарины или прямые оральные антикоагулянты в случае наличия показаний для их назначения. Базовые его эффекты направлены на безопасное длительное превентивное применение при хронической патологии сосудистой системы.

Хроническая венозная болезнь представляет собой последствия венозной недостаточности, которые охватывают широкий спектр клинических проявлений от бессимптомной венозной гипертензии и варикозного расширения вен до развития венозной язвы. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний может достигать 73% у женщин и 56% у мужчин [23]. Изменения в эндотелии играют важную роль в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелиальный гликокаликс преобразует биомеханические силы в защитные биохимические сигналы, такие как производство оксида азота [24–26]. С развитием венозной гипертензии наблюдается уменьшение ламинарного потока и высокого напряжения сдвига с результирующим турбулентным или даже реверсивным течением [27]. Эти изменения в потоке приводят к адгезии лейкоцитов с дегрануляцией цитоплазматических гранул и высвобождением протеолитического фермента [28]. Благодаря этим различным механизмам происходит высвобождение медиаторов воспаления, включая хемокины, цитокины, ММР, молекулу адгезии сосудистых клеток-1, трансформирующий фактор роста бета, фактор роста фибробластов и сосудистый эндотелиальный фактор роста, которые способствуют воспалительной среде. Такое воспаление вызывает ремоделирование стенок и клапанов вен и их расширение. Это также способствует распространению венозной гипертензии с образованием варикозного расширения вен и возможным изъязвлением [29].

Помимо антитромботического, противовоспалительного и гемодинамического эффектов сулодексида,

он также усиливает экспрессию факторов роста гепатоцитов и фибробластов, которые способствуют восстановлению сосудов [23]. Принимая во внимание последовательные данные об улучшении показателей заживления язвенных дефектов, обусловленных венозной недостаточностью, на фоне терапии сулодексидом, ряд руководств рекомендуют сулодексид в качестве фармакологической терапии при изъязвлении вен [30, 29].

За последние годы накопилось достаточное количество работ, демонстрирующих возможность и эффективность применения препарата в акушерской практике. Изучение возможностей профилактики осложнений со стороны плода у женщин с гестационной артериальной гипертензией [31] показало, что включение сулодексида в комплекс лечения уменьшало относительный риск развития ФПН на 63% [32]. Имеется положительный опыт применения препарата с целью лечения и профилактики сосудистых осложнений у пациенток с СД I типа во II и III триместрах беременности. В первом триместре применение препарата не рекомендовано.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

С. 34 г. Беременность четвертая. В анамнезе одни самостоятельные роды 10 лет назад, далее однократно потеря беременности на ранних сроках, 3 года назад – антенатальная гибель плода в сроке беременности 30 недель, несмотря на терапию низкомолекулярными гепаринами с начала беременности в постоянном режиме (декомпенсированная фетоплацентарная недостаточность). Из сопутствующей патологии – варикозная болезнь нижних конечностей, аутоиммунный тиреодит, хроническая артериальная гипертензия. На этапе планирования данной беременности назначен сулодексид 250ЛЕ 2 р/д в течение 40 дней, произведена смена антигипертензивной терапии. С 13 недель беременности в связи с повышенным риском преэклампсии назначена ацетилсалициловая кислота 100 мг/д, на более поздних сроках в связи с повторными эпизодами артериальной гипертензии проводилась коррекция дозы антигипертензивных препаратов. Оперативные роды 37 недель, мальчик 3050 г, 51 см, Апгар 8/9.

В настоящее время в целом существует общая недооценка вклада сосудистой патологии в генез осложнений и неблагоприятных исходов беременности, а также ухудшение качества жизни. Учитывая современную тенденцию к превентивным подходам в акушерстве, планирование беременности и вопросы прегравидарной подготовки должны включать оценку наличия состояний, сопровождающихся дисфункцией эндотелия, и применение эффективной коррекции данной патологии.

ВЫВОДЫ

Дисфункция эндотелия является ключевым звеном патогенеза многих патологических процессов, способ-

ных влиять на исходы беременности и качество жизни женщин. Сулодексид обладает восстанавливающим действием на эндотелий, противовоспалительным и анти-тромботическим эффектом. Своевременная диагностика патологии, сопровождающейся эндотелиальной дисфункцией, и назначение на прегравидарном этапе суло-

дексиды выглядит перспективным направлением в плане минимизации осложнений беременности и улучшения ее исходов.



Поступила / Received 07.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.02.2020
Принята в печать / Accepted 27.02.2020

Список литературы / References

1. Черняховская Н.Е., Шишло В.К., Поваляев А.В. *Коррекция микроциркуляции в клинической практике*. М.: Бином; 2013. 208 с. Chernyakhovskaya N.E., Shishlo V.K., Povalyaev A.V. *Microcirculation correction in clinical practice*. Moscow: Binom; 2013. 208 p. (In Russ.)
2. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliati N., Resta L. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008;89(3):677–684. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.074.
3. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A. et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(5):951–960. doi: 10.1111/jog.13937.
4. Hoppensteadt D.A., Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014;33(3):229–235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936531>.
5. Masola V., Zaza G., Onisto M., Lupo A., Gambaro G. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. *Int Angiol*. 2014;33:243–254. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936533>.
6. Zhang X., Sun D., Song J.W., Zullo J., Lipphardt M., Coneh-Gould L., Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and glycocalyx – A vicious circle. *Matrix Biol*. 2018;71–72:421–431. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.026.
7. Veraldi N., Guerrini M., Urso E., Risi G., Bertini S., Bensi D., Bisio A. Fine structural characterization of sulodexide. *J Pharm Biomed Anal*. 2018;156:67–79. doi: 10.1016/j.jpba.2018.04.012.
8. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013;8:49–65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
9. Harenberg J. Review of pharmacodynamics, pharmacokinetics and therapeutic properties of sulodexide. *Med Res*. 1998;18(1):1–20. doi: 10.1002/(SICI)1098-1128(199801)18:1<1:1-AID-MED1>3.0.CO;2-4.
10. Milani M.R., Busutti L., Breccia A. Pharmacokinetics of sulodexide evaluation from 131-labelled fast-moving heparin after single intravenous and oral administration on man at different doses. *Brit J Clin Res*. 1992;3:161–178.
11. Carroll B.J., Piazza G., Goldhaber S.Z. Sulodexide in Venous Disease. *J Thromb Haemost*. 2019;17(1):31–38. doi: 10.1111/jth.14324.
12. Cosmi B., Cini M., Legnani C., Pancani C., Calanni F., Coccheri S. Additive thrombin inhibition by fast moving heparin and dermatan sulfate explains the anticoagulant effect of sulodexide, a natural mixture of glycosaminoglycans. *Thromb Res*. 2003;109(5–6):333–339. doi: 10.1016/S0049-3848(03)00246-9.
13. Mauro M., Ferraro G., Palmieri G.C. Profibrinolytic and antithrombotic effects of sulodexide oral administration: a double-blind, cross-over, placebo-controlled study. *Curr Ther Res*. 1992;51:342–350.
14. Cerletti C., Rajtar G., Marchi E., De Gaetano G. Interaction between glycosaminoglycans, platelets, and leukocytes. *Semin Thromb Hemost*. 1994;20(3):245–253. doi: 10.1055/s-2007-1001909.
15. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res*. 2008;122(6):743–752. doi: 10.1016/j.thromres.2006.10.026.
16. Ligi D., Croce L., Mosti G., Raffetto J.D., Mannello F. Chronic venous insufficiency: Transforming growth factor-beta isoforms and soluble endoglin concentration in different states of wound healing. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2206. doi: 10.3390/ijms18102206.
17. Mannello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int Angiol*. 2014;33(3):236–242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24936532>.
18. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, and leukocyte colony stimulating factors from human macrophages: role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):173–185. doi: 10.2174/157016111666131126144025.
19. Ciszewicz M., Polubinska A., Antoniewicz A., Suminska-Jasinska K., Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res*. 2009;153(3):118–123. doi: 10.1016/j.trsl.2008.12.007.
20. Blich M., Golan A., Arvatz G., Sebbag A., Shafat I., Sabo E. et al. Macrophage activation by heparanase is mediated by TLR-2 and TLR-4 and associates with plaque progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(2):e56–e65. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.254961.
21. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in the treatment of CVD. *Int Angiol*. 2014;33(3):255–262.
22. Mannello F., Medda V., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11(3):354–365. doi: 10.2174/157016111311030010.
23. Ligi D., Mosti G., Croce L., Raffetto J.D., Mannello F. Chronic venous disease – part II: Proteolytic biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta (BBA)*. 2016;1862(10):1900–1908. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.07.011.
24. Meissner M.H., Eklof B., Smith P.C., Dalsing M.C., DePalma R.G., Gloviczki P. et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg*. 2007;46(6):S68S–S83. doi: 10.1016/j.jvs.2007.08.048.
25. Chatterjee S. Endothelial mechanotransduction, redox signaling and the regulation of vascular inflammatory pathways. *Front Physiol*. 2018;9:1–16. doi: 10.3389/fphys.2018.00524.
26. Bergan JJ., Schmid-Schönbein G.W., Coleridge Smith P.D., Nicolaides A.N., Boisseau M.R., Eklof B. Chronic venous disease. *N Engl J Med*. 2006;355:488–498. doi: 10.1056/NEJMra055289.
27. Elleuch N., Zidi H., Bellamine Z., Hamdane A., Guerchi M., Jellazi N. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life. *Adv Ther*. 2016;33:1536–1549. doi: 10.1007/s12325-016-0359-9.
28. Raffetto J.D. Dermal pathology, cellular biology, and inflammation in chronic venous disease. *Thromb Res*. 2009;123:S66–S71. doi: 10.1016/S0049-3848(09)70147-1.
29. Mansilha A., Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1–21. doi: 10.3390/ijms19061669.
30. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., Goldhaber S., Raskob G.E., Comerota A.J. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th ed.). *Chest*. 2008;133(6):454S–545S. doi: 10.1378/chest.08-0658.
31. Engberink O., Rorij N.M., Lambers Heerspink H.J., Zeeuw D.D., Born van den B.-J.H., Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(6):1245–1253. doi: 10.1111/bcp.12722.
32. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. *Медицинский алфавит*. 2019;1(1):53–58. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58.
33. Kuznetsova I.V. Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications. *Meditsinskiy alfavit = Medical alphabet*. 2019;1(1):53–58. (In Russ.) doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58.

Информация об авторах:

Виноградова Мария Алексеевна, к.м.н., заведующая отделением репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: mary-grape@ya.ru

Кирсанова Татьяна Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: a_tatya@mail.ru

Серебрянская Диана Сергеевна, врач-трансфузиолог отделения репродуктивной гематологии и клинической гемостазиологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: diaser@inbox.ru

Information about the authors:

Mariya A. Vinogradova, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Federal State Budgetary Institution "NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997; e-mail: mary-grape@ya.ru

Tat'yana V. Kirsanova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Federal State Budgetary Institution "NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997; e-mail: a_tatya@mail.ru

Diana S. Serebriyskaya, Transfusiologist of the Department of Reproductive Hematology and Clinical Hemostasiology, Federal State Budgetary Institution "NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, Russia, 117997; e-mail: diaser@inbox.ru

Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности

Е.С. Полушкина✉, ORCID: 0000-0002-1945-0154, e-mail: epolushkina@mail.ru

Р.Г. Шмаков, ORCID: 0000-0002-2206-1002, e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Привычное невынашивание беременности – достаточно распространенное осложнение беременности на ранних сроках. По мнению большинства авторов, это потеря двух и более беременностей в сроке до 22 недель беременности. Вопросы терминологии и ведения остаются актуальными и дискуссионными в медицинских профессиональных кругах и нуждаются в дальнейшем обсуждении.

Помимо медицинских аспектов проблемы, привычное невынашивание беременности оказывает значительное психологическое воздействие на женщин и их партнеров. Для большинства пар потеря беременности вне зависимости от срока сопоставима по значимости с потерей новорожденного и связана с утратой надежд и планов, которые будущие родители связывали с еще неродившимся ребенком. Чувство утраты и переживания еще более усугубляются после повторных потерь вне зависимости от срока прерывания беременности. Повторные потери беременности представляют собой крайне негативное событие в жизни пары как с медицинской точки зрения, так и в психологическом плане, поэтому одной из задач специалиста, ведущего беременность, является организация оптимальной медицинской помощи. Сюда относится и выбор эффективной лечебной тактики.

Ранее были распространены данные о недостаточности лютеиновой фазы как о причине этого явления, а также о необходимости восполнения гормонального дефицита. Множество современных публикаций подтверждают иммуномодулирующую роль прогестерона и его производных в привычном невынашивании беременности.

В статье приводятся данные о роли прогестерона в поддержании беременности и результаты исследований, посвященных изучению роли дидрогестерона. Приводятся данные международных исследований по лечению женщин с привычным невынашиванием беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание, привычный выкидыш, беременность, прогестерон, гестагены, дидрогестерон

Для цитирования: Полушкина Е.С., Шмаков Р.Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет*. 2020;(3):74–77. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of dydrogesterone in habitual miscarriage

Evgeniya S. Polushkina✉, ORCID: 0000-0002-1945-0154, e-mail: epolushkina@mail.ru

Roman G. Shmakov, ORCID: 0000-0002-2206-1002, e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Habitual miscarriage is a fairly common complication of early pregnancy. In the opinion of most authors, the term habitual miscarriage is used to describe a loss of two or more pregnancies during the first 22 weeks of pregnancy. Issues of terminology and management continue to be relevant and debatable in medical professional communities and need further discussion.

In addition to the medical sides of the issue, habitual miscarriage has a significant psychological impact on women and their partners. Regardless of the gestational age, the loss of pregnancy for most couples is similar in importance to the loss of a newborn and is associated with the loss of hope and plans that future parents connected with a baby who has not yet been born. After repeated losses, bereavement and emotional upheaval are further exacerbated irrespective of the term of abortion. Repeated pregnancy loss is a significant negative event in the life of a couple both from a medical and psychological point of view, that's why the provision of adequate medical care is one of the objectives of a specialist managing pregnancy. This also involves the choice of effective disease management.

Previously it was shown that luteal phase deficiency might be the cause of this phenomenon, and that hormonal deficiency had to be replenished. Many modern publications confirm that progesterone and its derivatives have an important immunomodulatory role in the habitual miscarriage.

The article describes the role of progesterone in maintaining pregnancy and the results of studies devoted to the role of dydrogesterone. It also presents data of international studies on the treatment of women with habitual miscarriage.

Keywords: habitual miscarriage, habitual abortion, pregnancy, progesterone, progestogens, dydrogesterone

For citation: Polushkina E.S., Shmakov R.G. The role of dydrogesterone in habitual miscarriage. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):74–77. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-74-77.

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

ВВЕДЕНИЕ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) – достаточно распространенное осложнение ранних сроков беременности. По мнению большинства авторов, это потеря двух и более беременностей в сроке до 22 недель беременности. Вопросы терминологии и ведения остаются актуальными и дискуссионными в медицинских профессиональных сообществах¹. Частота ПНБ, по данным различных авторов, колеблется от 10 до 15%. В популяционном исследовании было показано, что 13,5% беременностей завершились привычными потерями [1]. Помимо медицинских аспектов данной проблемы, ПНБ оказывает значительное психологическое воздействие на женщин и их партнеров. Для большинства пар потеря беременности вне зависимости от срока представляет собой потерю новорожденного, а также утрату надежд и планов, которые будущие родители строили в связи с еще не родившимся ребенком. Чувство утраты и страдания еще более усугубляются после повторных потерь, независимо от срока прерывания беременности [2]. Таким образом, повторные потери беременности представляют собой негативное событие в жизни пары и с медицинской точки зрения, и в психологическом плане, поэтому одной из задач врача акушера-гинеколога является организация оптимальной медицинской помощи, в том числе выбор эффективной лечебной тактики.

РОЛЬ ПРОГЕСТЕРОНА В ПОДДЕРЖАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Множество публикаций в настоящее время подтверждают иммуномодулирующую роль прогестерона и его производных в привычном невынашивании беременности в отличие от ранее пропагандируемых данных о недостаточности лютеиновой фазы и необходимости восполнения гормонального дефицита [3]. Во время менструального цикла прогестерон синтезируется желтым телом и способствует переходу пролиферативного эндометрия в секреторный, который характеризуется подавлением пролиферации эндометрия, вызванной действием эстрогенов. Под действием прогестерона железы эндометрия и кровеносные сосуды становятся более извилистыми. В вакуолях железистых клеток накапливается гликоген, в результате чего в полость эндометрия секретируются гликопротеины и белки. Строма становится отечной, и прогестерон способствует трансформации стромальных клеток в децидуальные клетки, что сопровождается инфильтрацией естественными киллерными клетками (NK-клетки), Т-клетками и макрофагами. В период «окна имплантации» формирование пиноподий сопровождается повышением уровней прогестерона. Прогестерон повышает синтез остеопонтина, молекула которого является связующим звеном между эмбрионом и эндометрием [4].

В результате иммуномодулирующего действия прогестагенов изменяется баланс между Th1- и Th2-цитокинами. Происходит активация Th2- и регуляторных Т-клеток, которые, как было показано, способствуют дальнейшему развитию беременности. Имеются данные, что в активированных прогестероном клетках синтезируется прогестерон-индуцируемый блокирующий фактор (PIBF), который опосредует ответ NK-клеток на трофобласт. Помимо этого, PIBF также ингибирует Th1-цитокины (например, фактор некроза опухоли альфа, индуцирующий цитотоксические и воспалительные реакции) и повышает продукцию Th2-цитокинов (например, ИЛ-10). В ряде исследований было показано, что низкий уровень PIBF является прогностическим фактором выкидыша [4, 5].

Прогестагены влияют на активность NK-клеток в фетоматеринском пространстве. Они подавляют высвобождение арахидоновой кислоты и способствуют продукции асимметричных, защитных в отношении беременности антител.

Прогестерон увеличивает продукцию оксида азота в эндометрии, который поддерживает расслабление матки. Клетки миометрия контактируют за счет «щелевых контактов», влияющих на координацию сокращений. Эстрогены повышают синтез коннексина, что способствует повышению формирования «щелевых контактов». Прогестерон, напротив, противодействует влиянию эстрогенов на развитие «щелевых контактов», тем самым предотвращая сократимость миометрия и раскрытие шейки матки, которые имеют место при преждевременной родовой деятельности [4].

Кроме того, прогестерон значительно снижает индекс пульсации и индекс резистентности в спиральных артериях, тем самым улучшая маточно-плацентарный кровоток [4, 5].

Прогестерон крайне важен для зачатия и поддержания беременности, поэтому было высказано предположение о том, что недостаточность лютеиновой фазы является одной из причин ПНБ. Однако в последнее время имеются убедительные данные об отсутствии необходимости гормонального обследования этой проблемы. Согласно последним рекомендациям Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), обследование на недостаточность лютеиновой фазы не рекомендуется в связи с недостаточностью данных по тестам и их релевантности [6–8].

Дидрогестерон является высокоселективным прогестагеном, активным при пероральном применении. По своей молекулярной структуре и свойствам он очень схож с эндогенным прогестероном [4]. Препарат дидрогестерона имеет значимое преимущество по сравнению с микронизированным прогестероном, так как его биодоступность увеличена в 10 раз и доза дидрогестерона 10 мг эквивалентна 100 мкг микронизированного прогестерона. Препарат обладает избирательным действием к прогестероновым рецепторам, что также говорит о его метаболической нейтральности и высокой эффективности [4]. Дидрогестерон не обладает эстрогенной, термогенной, андрогенной, кортикоидной и анаболической активностью, не оказывает влияние на липидный и углеводный обмены и не обладает тромбогенным потенциалом [5, 9]. Дидрогестерон имеет один метаболит – гидроксидидроге-

¹ Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>.

стерон, который также обладает гестагенным эффектом и отсутствием нежелательных побочных эффектов, характерных для метаболитов других гестагенов [5].

В 2013 г. был выпущен Кокрановский обзор, в котором были обобщены данные по применению прогестерона для лечения угрозы выкидыша у всех женщин и женщин с ПНБ: в данном анализе объединены результаты, полученные в 4 небольших исследованиях, характеризовавшихся значительными ограничениями, — ни в одном из исследований не был указан метод сокрытия распределения по группам и только в двух исследованиях для сравнения использовалось плацебо [10]. Частота выкидышей оказалась ниже у женщин с ПНБ, получавших прогестерон, по сравнению с группой плацебо (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,21–0,72).

В более позднем двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании перорального применения дидрогестерона (с момента подтверждения жизнеспособности плода при УЗИ до 20-й недели беременности) у 360 женщин с ПНБ также продемонстрировано преимущество прогестерона в отношении снижения риска прерывания последующей беременности по сравнению с плацебо (ОР 2,4; 95% ДИ 1,3–5,9) [11].

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании Sootham et al. изучалась эффективность интравагинального применения прогестерона для увеличения частоты живорождений у женщин с неуточненным ПНБ [12]. Пациентки были рандомизированы на получение дважды в сутки вагинальных суппозиторий, содержащих 400 мг либо микронизированного прогестерона ($n = 398$), либо соответствующего плацебо ($n = 428$), сразу после получения положительного результата мочевого теста на беременность (до 6-й недели) до 12-й недели беременности. Различия в частоте живорождений в группах прогестерона (65,8%) и плацебо (63,3%) (ОР 1,04; 95% ДИ 0,94–1,15) отсутствовали.

В 2017 г. был проведен метаанализ, включающий 10 исследований, в том числе два предыдущих исследования, в которых в общей сложности участвовали 802 пациентки, получавшие прогестерон, и 784 женщины, получавшие плацебо [11, 12]. У женщин с ПНБ, рандомизированных в основную группу, был ниже риск прерывания последующей беременности (ОР 0,72; 95% ДИ 0,53–0,97) и выше частота живорождений (ОР 1,07; 95% ДИ 1,02–1,15) по сравнению с теми, у кого лечение прогестероном отсутствовало. Расхождение выводов, полученных в данном метаанализе, с результатами наиболее крупного из включенных исследований объясняли различиями в применении прогестерона и включением 7 исследований, опубликованных до 1990 г., когда стандарты качества для рандомизированных контролируемых исследований были ниже [13]. В связи с тем, что результаты метаанализа были скомпрометированы из-за качества включенных в него более ранних исследований, рабочая группа ESHRE приняла решение о необходимости обоснования рекомендаций по терапии прогестероном на результатах включенных и недавно проведенных исследований высокого уровня. Интравагинальное применение прогестеро-

на на ранних сроках беременности не оказывает положительного эффекта у женщин с неуточненным ПНБ. Получены определенные доказательства эффективности перорального применения дидрогестерона начиная с момента подтверждения сердцебиения у плода. Кроме того, поскольку прогестерон играет важную роль в процессе имплантации эмбриона, вероятно, польза от его применения скорее может быть реализована при назначении прогестерона, начиная с лютеиновой фазы, чем после положительного результата теста на определение беременности. Необходимы дальнейшие исследования для изучения перорального применения прогестерона и назначения прогестерона начиная с лютеиновой фазы. Таким образом, в настоящее время дидрогестерон является единственным гестагеном, имеющим доказательную базу, и может быть назначен с ранних сроков беременности женщинам с ПНБ [3].

Кроме того, в 2017 г. были опубликованы данные еще одного систематического анализа эффективности применения прогестерона при угрожающем выкидыше. В анализ было включено 8 рандомизированных контролируемых исследований и 1 квазирандомизированное исследование, которые соответствовали критериям отбора. Во включенных исследованиях участвовали в общей сложности 913 беременных женщин (из них 322 получали дидрогестерон внутрь, 213 – микронизированный прогестерон интравагинально, а 378 составили контрольную группу). В результате анализа авторами были сделаны выводы, что терапия прогестероном является эффективной для профилактики прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем. В частности, у беременных женщин пероральная терапия дидрогестероном предотвращала выкидыш более эффективно, чем лечение, проводимое микронизированным прогестероном или в контрольной группе, хотя достоверно значимые различия между препаратами прогестерона, применяемыми перорально и интравагинально, в отношении профилактики прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем отсутствовали. В ходе исследования были сделаны выводы, что терапия прогестероном, в частности пероральное применение дидрогестерона, эффективно снижает риск прерывания беременности у женщин с угрожающим выкидышем. Несмотря на то что количество, масштаб и методологическое качество исследований, соответствующих критериям отбора, ограничивают значимость результатов данного метаанализа, эти результаты имеют большое значение, поскольку были систематически проанализированы все доступные рандомизированные исследования [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени дидрогестерон применяется в клинической практике при различных показаниях и нозологических формах уже более 55 лет. Препарат зарегистрирован более чем в 100 странах [15]. Эффективность его применения при тех или иных состояниях продолжает изучаться исследователями. К настоящему времени имеются убедительные доказательства об эффективности

применения дидрогестерона при ПНБ, угрожающем выкидыше и в программах ЭКО с целью поддержки лютеиновой фазы [3]. В будущем необходимы крупномасштабные, многоцентровые, рандомизированные и контролируемые исследования для более точной оценки эффективности терапии прогестероном у женщин с угро-

жающим выкидышем, исследования, где бы рассматривались возможности применения препарата во второй половине беременности.



Поступила / Received 19.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2020
Принята в печать / Accepted 21.03.2020

Список литературы

- Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708–1712. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
- Bardos J., Hercz D., Friedenthal J., Missmer S.A., Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1313–1320. doi: 10.1097/AOG.0000000000000859.
- Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша. *Медицинский совет*. 2018;(13):68–72. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72.
- Ших Е.В. *Фармакотерапия во время беременности*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 208 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449783.html>.
- Серов В.Н., Сухих Г.Т. *Рациональная фармакотерапия в акушерстве, гинекологии и неонатологии. Том 2. Гинекология*. 2-е изд. М.: Литтерра; 2010. С. 557–559. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/books/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-akusherstve-ginekologii-i-neonatologii/>.
- Jordan J., Craig K., Clifton D.K., Soules M.R. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994;62(1):54–62. doi: 10.1016/S0015-0282(16)56815-0.
- Li T.C., Spuijbroek M.D., Tuckerman E., Anstie B., Loxley M., Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*. 2000;107(12):1471–1479. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11670.x.
- Badawy S.Z., Westpfal E.M. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy*. 2000;4(4):253–260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742420>.
- Rizner T.L., Brozic P., Doucette C. et al. Selectivity and potency of the retro-progesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. 2011;76(6):607–615. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.043.
- Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.
- Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S., Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fert Steril*. 2014;102(5):1357–1363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.
- Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141–2148. doi: 10.1056/NEJMoa1504927.
- Saccone G., Schoen C., Fransasiak J.M., Scott R.T.Jr., Berghella V. Supplementation with progesterone in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430–438. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
- Lee H.J., Park T.C., Kim H.J., Norwitz E., Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
- Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):97–106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982.

References

- Nybo Andersen A.M., Wohlfahrt J., Christens P., Olsen J., Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000;320(7251):1708–1712. doi: 10.1136/bmj.320.7251.1708.
- Bardos J., Hercz D., Friedenthal J., Missmer S.A., Williams Z. A national survey on public perceptions of miscarriage. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1313–1320. doi: 10.1097/AOG.0000000000000859.
- Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. Dydrogesterone in the treatment of the threatened and habitual miscarriage. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(13):68–72. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-68-72.
- Shikh E.V. *Pharmacotherapy during pregnancy*. M.: GEOTAR-Media; 2019. 208 p. Access mode: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970449783.html>.
- Serov V.N., Sukhikh G.T. *Rational pharmacotherapy in obstetrics, gynecology and neonatology. Volume 2. Gynecology*. 2nd ed. Moscow: Litterra; 2010. P. 557–559. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/books/ratsionalnaya-farmakoterapiya-v-akusherstve-ginekologii-i-neonatologii/>.
- Jordan J., Craig K., Clifton D.K., Soules M.R. Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril*. 1994;62(1):54–62. doi: 10.1016/S0015-0282(16)56815-0.
- Li T.C., Spuijbroek M.D., Tuckerman E., Anstie B., Loxley M., Laird S. Endocrinological and endometrial factors in recurrent miscarriage. *BJOG*. 2000;107(12):1471–1479. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11670.x.
- Badawy S.Z., Westpfal E.M. Frequency of etiological factors and cost effectiveness of the work up for patients with history of recurrent pregnancy loss. *Early Pregnancy*. 2000;4(4):253–260. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11742420>.
- Rizner T.L., Brozic P., Doucette C. et al. Selectivity and potency of the retro-progesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. 2011;76(6):607–615. doi: 10.1016/j.steroids.2011.02.043.
- Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD003511. doi: 10.1002/14651858.CD003511.
- Kumar A., Begum N., Prasad S., Aggarwal S., Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fert Steril*. 2014;102(5):1357–1363. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1251.
- Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. et al. A Randomized Trial of Progesterone in Women with Recurrent Miscarriages. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2141–2148. doi: 10.1056/NEJMoa1504927.
- Saccone G., Schoen C., Fransasiak J.M., Scott R.T.Jr., Berghella V. Supplementation with progesterone in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Fertil Steril*. 2017;107(2):430–438. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.031.
- Lee H.J., Park T.C., Kim H.J., Norwitz E., Lee B. The Influence of Oral Dydrogesterone and Vaginal Progesterone on Threatened Abortion: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3616875. doi: 10.1155/2017/3616875.
- Mirza F.G., Patki A., Pexman-Fieth C. Dydrogesterone use in early pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(2):97–106. doi: 10.3109/09513590.2015.1121982.

Информация об авторах:

Полушкина Евгения Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник, 2-е родильное отделение, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: epolushkina@mail.ru

Шмаков Роман Георгиевич, д.м.н., профессор, директор института акушерства, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Information about the authors:

Evgeniya S. Polushkina, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Delivery Department No. 2, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: epolushkina@mail.ru

Roman G. Shmakov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director, Institute of Obstetrics, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: r_shmakov@oparina4.ru

Дифференцированный подход к микронутриентному сопровождению планирующих, беременных и кормящих женщин

О.И. Лисицына✉, ORCID: 0000-0002-7775-3508, e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Е.Г. Хилькевич, ORCID: 0000-0001-8826-8439, e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Адекватное сбалансированное питание женщины является одним из важнейших аспектов на этапах прегравидарной подготовки, в период беременности и лактации. Так, в период беременности и лактации потребность в витаминах и минералах увеличивается на 20–50%. Учитывая, что материнский организм является единственным источником витаминов и минералов для растущего и развивающегося плода, полноценное питание матери становится одним из основополагающих факторов становления здоровья ребенка в будущем. Особое внимание уделяют дотации фолатов, йода, железа, омега-3 жирных кислот и витамина D. Данные микроэлементы имеют принципиальное значение для полноценного развития плода, профилактики развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов и врожденных пороков развития плода. Однако, согласно исследованиям, значительное количество женщин в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации испытывают дефицит витаминов и минералов. Причем у 70–80% обследованных выявляется сочетанный дефицит трех и более витаминов вне зависимости от возраста, региона проживания, профессиональной принадлежности и сезона. В случаях, когда в указанные периоды женщине не удается достичь адекватной и сбалансированной диеты, витаминно-минеральная поддержка способствует снижению риска осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Индивидуальный дифференцированный подход в назначении витаминно-минеральных комплексов женщинам в указанные периоды является перспективным с точки зрения эффективной профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода.

В статье рассмотрены принципы адекватной витаминнопрофилактики на этапе прегравидарной подготовки и в разные периоды беременности.

Ключевые слова: беременность, витаминнопрофилактика, витаминно-минеральные комплексы, фолаты, метафолин, железо, йод, витамин D, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность

Для цитирования: Лисицына О.И., Хилькевич Е.Г. Дифференцированный подход к микронутриентному сопровождению планирующих, беременных и кормящих женщин. *Медицинский совет*. 2020;(3):78–84. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-78-84.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differentiated approach to vitamin deficiency prevention at the stages of pregravid preparation and management of pregnancy

Olga I. Lisitsyna✉, ORCID: 0000-0002-7775-3508, e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Elena G. Khilkevich, ORCID: 0000-0001-8826-8439, e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Adequate balanced nutrition of a woman is one of the most important aspects at the stages of pregravid preparation, during pregnancy and lactation. The needs for vitamins and minerals increase by 20–50% during pregnancy and lactation. Considering that the mother's body is the only source of vitamins and minerals for the growing and developing fetus, adequate nutrition of the mother becomes one of the underlying determinants of the development period of the child's health in the future. Particular attention should be paid to the supplement of folates, iodine, iron, omega-3 fatty acids and vitamin D. These microelements are critical to the healthy development of the fetus, the prevention of preeclampsia, gestational diabetes, premature birth and fetal congenital anomalies. However, the studies show that a significant number of women suffer from shortage of vitamins and minerals during pregravid preparation, pregnancy and lactation. Moreover, a combined deficiency of three or more vitamins is identified in 70–80% of the examined women, regardless of age, region of residence, occupation and season. In cases when a woman fails to achieve an adequate and balanced diet during these periods, vitamin and mineral support helps reduce the risk of pregnancy complications and fetal congenital anomalies. An individual differentiated approach to the prescription of vitamin-

mineral complexes for women in these periods is perspective in terms of effective prevention of pregnancy complications and fetal congenital anomalies.

The article discusses the principles of adequate vitamin deficiency prevention at the stage of pregravid preparation and at different stages of pregnancy.

Keywords: pregnancy, vitamin prevention, vitamin and mineral complexes, folates, metapholine, iron, iodine, vitamin D, omega-3 polyunsaturated fatty acids, gestational diabetes mellitus, insulin resistance

For citation: Lisitsyna O.I., Khilkevich E.G. Differentiated approach to vitamin deficiency prevention at the stages of pregravid preparation and management of pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):78–84. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-78-84.

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

ВВЕДЕНИЕ

Адекватное сбалансированное питание женщины является одним из важнейших аспектов на этапах прегравидарной подготовки, в период беременности и лактации. Значительное влияние на состояние и становление здоровья матери и плода оказывают питательные вещества, поступающие в организм в указанные периоды. Так, в период беременности и лактации потребность в витаминах и минералах может увеличиваться на 20–50% [1].

В зависимости от диеты, образа жизни, возраста, физической активности, веса тела до беременности, отягощенности клинического анамнеза, региона проживания, женщины по разным причинам могут нуждаться в дополнительном получении витаминов и минералов. Кроме того, следует учитывать, что полноценность питания женщины также зависит от ее социально-экономического статуса и информированности [1].

В случаях, когда в указанные периоды женщине не удается достичь адекватной и сбалансированной диеты, витаминно-минеральная поддержка способствует снижению риска осложнений беременности и врожденных пороков развития плода. Тогда задачей консультирующего врача акушера-гинеколога становится грамотный дифференцированный подход к витаминпрофилактике на этапах подготовки и ведения беременности, а также во время лактации.

Учитывая, что материнский организм является единственным источником витаминов и минералов для растущего и развивающегося плода, полноценное питание матери становится одним из основополагающих факторов становления здоровья ребенка в будущем. Однако, согласно исследованиям, значительное количество женщин в периоды прегравидарной подготовки, беременности и лактации испытывают дефицит витаминов и минералов [2]. Причем у 70–80% обследованных выявляется сочетанный дефицит трех и более витаминов независимо от возраста, региона проживания, профессиональной принадлежности и сезона [3].

Так, по данным исследований, диета современной женщины часто характеризуется повышенным потреблением соли и сахара, избыточным потреблением жира, повышением калорийности рациона над уровнем энергозатрат. В то же время анализ фактического питания беременных женщин говорит о недостаточном потреблении витаминов и минералов. Дефицит витаминов группы В

выявляется в 20–50% случаев, витамина С – у 13–21%, витамина В2, D и каротина – у 49–66% [3].

Во время первого триместра происходит фундаментальный рост плода, состояние питания матери влияет на раннее эмбриональное развитие, органогенез, развитие нервной системы. Во время второго и третьего триместров развитие продолжается и происходит в значительной степени накопление питательных веществ плодом для использования их в периоде после рождения [4].

Следует подчеркнуть, что для поддержания здоровой беременности необходимо обеспечение организма матери всеми питательными веществами на достаточном уровне. Однако особое внимание уделяется следующим ключевым веществам: фолатам, йоду, железу, омега-3 жирным кислотам и витамину D (табл. 1).

● **Таблица 1.** Стандартные дозы дотации фолатов, йода, железа, омега-3 жирных кислот и витамина D согласно документу «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08»

● **Table 1.** Standard doses of supplements of folate, iodine, iron, omega-3 fatty acids and vitamin D according to “Physiological Standards for Energy and Nutrients for Various Groups of the Russian Federation Population: Guidelines MR 2.3.1.2432-08”

Нутриент	Прегравидарная подготовка/ 1-я половина беременности	2-я половина беременности
Фолаты, мкг	400	600
Йод, мкг	150	220
Железо, мг	18	33
Витамин D, мкг	10	12,5
Омега-3 жирные кислоты, % от ккал	1–2	1–2

ФОЛАТЫ

Исследования по всему миру доказывают необходимость обязательного приема фолиевой кислоты (ФК) на этапах прегравидарной подготовки и ведения беременности. Прием ФК на этапах подготовки и ведения беременности значительно снижает риск развития первичных и вторичных случаев заболеваемости дефектов нервной

трубки (ДНТ) [5, 6]. Дефицит фолатов во время беременности ассоциирован с повышенным риском развития дородового кровотечения, низкой массой плода при рождении и увеличением перинатальной смертности [7]. По результатам крупного метаанализа прием ФК в периконцептуальном периоде снижает первичную распространенность ДНТ на 41% [8]. Данные исследований свидетельствуют о снижении частоты преждевременных родов и риска развития преэклампсии у женщин, принимавших ФК на этапах подготовки и ведения беременности [9–11]. Витаминно-минеральная поддержка беременности, включающая дотацию ФК, ассоциирована со снижением риска развития заболеваний аутистического спектра у детей [12]. Исследователи отмечают, что выраженность симптомов заболеваний аутистического спектра у детей имеет прямую корреляционную зависимость от выраженности дефицита ряда витаминов (витамин А, витамин D и ФК) у их матерей во время беременности [13].

Йод

На сегодняшний день йододефицит является проблемой всех без исключения регионов России. Йод – необходимый микроэлемент для синтеза гормонов щитовидной железой. Во время беременности потребность в йоде увеличивается на 50% [4]. Учитывая, что полную функциональную активность щитовидная железа плода приобретает после 20 недель внутриутробного развития, обеспечение его тиреоидными гормонами в указанный период осуществляется за счет организма матери. Дефицит йода во время беременности может привести к нарушениям формирования центральной нервной системы у плода, аномалиям развития плода, угрозе прерывания беременности и хронической внутриутробной гипоксии плода. И только от адекватного обеспечения организма матери йодом во время беременности будет зависеть достаточное обеспечение плода гормонами щитовидной железы [14, 15].

ЖЕЛЕЗО

Железо – незаменимый микроэлемент, необходимый для полноценного роста и развития плода. Все клетки организма нуждаются в железе. Железо выступает кофактором для ферментов оксидаз, оксигеназ и некоторых антиоксидантов, участвуя в реакциях окислительного фосфорилирования и энергетического обмена [16].

Кроме того, железо является основным компонентом гемоглобина, белка, который позволяет эритроцитам транспортировать кислород ко всем органам и тканям. Удовлетворение метаболических потребностей растущего плода требует увеличения объема циркулирующей крови, что обуславливает и возрастающую потребность в железе [4]. Железодефицитная анемия – одно из часто встречающихся осложнений беременности, которое связано с повышенным риском преждевременных родов, кесарева сечения, низкого веса плода при рождении и неонатальной смертности [17].

Следует отметить, что, по данным крупного Кохрейновского обзора, включавшего 43 274 наблюдения, превентивное назначение беременным женщинам витаминно-минеральных комплексов, содержащих железо, снижает риск развития анемии на 70% в сравнении с плацебо или ВМК, не содержащими железо [18]. Пример ВМК, содержащего железо, рассмотрен в *табл. 2*.

- **Таблица 2.** ВМК и профилактика дефицита железа во время беременности
- **Table 2.** Intrauterine contraception and prevention of iron deficiency during pregnancy

Прегравидарная подготовка/ I триместр	II–III триместры беременности
Элевит 1: содержит 14 мг железа и способствует поддержанию адекватного уровня указанного микроэлемента на ранних сроках беременности	Элевит 2: содержит 29 мг железа, что позволяет обеспечить повышенную потребность в микроэlemente во время 2-го и 3-го триместров беременности

Дефицит железа во время беременности у матери оказывает отрицательное влияние на когнитивное развитие ребенка в будущем [16].

Следует учитывать, что для адекватного поддержания функции железа в организме также необходимы В2, В6, витамин С, марганец, цинк, медь и молибден [19].

ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

Значительное влияние на здоровье плода оказывает достаточное насыщение организма матери омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК). Омега-3 ПНЖК включают а-линоленовую (АЛК), эйкозапентаеновую (ЭПК) и докозагексаеновую (ДГК) кислоты. Указанные омега-3 ПНЖК не синтезируются в организме и являются незаменимыми. Рекомендуется прямое употребление продуктов, наиболее богатых ЭПК и ДГК: рыбы и морепродуктов [4].

Учитывая сказанное, вызывает интерес появление новых ВМК, содержащих омега-3 ПНЖК. Так, например, Элевит 2 содержит две самые ценные формы омега-3: ЭПК и ДГК, необходимые для полноценного развития головного мозга и сердца плода.

Омега-3 жирные кислоты являются одними из ключевых факторов поддержания здоровой беременности. Особое значение имеют достаточные их уровни для полноценного развития центральной нервной системы плода. ДКГ подвергается активному транспорту через плаценту и в повышенных концентрациях накапливается в головном мозге плода [4]. Результаты исследований показали, что дети, чьи матери получали достаточное количество омега-3 ПНЖК во время беременности, обладали более высоким уровнем интеллекта и лучшим функционированием центральной нервной системы. Кроме того, многочисленные обсервационные и интервенционные исследования показали положительную корреляционную связь между более высокими уровнями омега-3

ПНЖК в пуповинной крови новорожденных и последующим снижением риска развития детских аллергических заболеваний, таких как астма, atopический дерматит и аллергический ринит [20–22].

ВИТАМИН D И БЕРЕМЕННОСТЬ

Распространенность дефицита витамина D среди беременных женщин достигает 45% [23].

Витамин D играет особенную роль в ряде процессов в организме. На сегодняшний день широко известно, что, кроме традиционного участия в фосфорно-кальциевом обмене, витамин D обладает рядом функций и эффектов на ткани и органы всего организма. Показана связь гиповитаминоза D с повышенным риском развития или прогрессирования респираторных инфекций, сахарного диабета, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Доказано участие витамина D в регуляции репродуктивных процессов у женщин и мужчин [24, 25]. Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены в тканях гипофиза и гипоталамуса, яичников, маточных труб, эндометрия и миометрия, шейки матки, плаценты и молочных желез [26, 27].

Витамин D играет ключевую роль в процессах имплантации и развития плаценты. Так, известно, что витамин D обладает способностью к активации генов-мишеней, таких как HoxA10, ответственных за развитие и рецептивность эндометрия. Кроме того, витамин D модулирует материнский иммунный ответ, предотвращая отторжение эмбриона, несущего отцовские гены. Хорошо известно, что витамин D ингибирует цитокины Th1 и стимулирует цитокины Th2, способствуя имплантации и развитию беременности [26].

После наступления беременности метаболизм кальция в организме матери модулируется с учетом возрастающих потребностей в минерализации скелета плода. Иницируется рост всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте, дополнительно увеличивается синтез кальцитриола (основная циркулирующая форма витамина D) в почках матери и плаценте, наблюдается двукратное увеличение его уровня в плазме крови в сравнении с его уровнем до беременности [27, 28]. Достаточное поступление витамина D в организм матери во время беременности значительно снижает риск развития рахита у детей [29].

Доказано, что дефицит витамина D во время беременности ассоциирован с повышенным риском развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, спонтанной беременности и преждевременных родов [30–33].

Так, с прогрессированием беременности увеличение уровней хорионического гонадотропина человека, кортизола, пролактина, прогестерона и эстрогенов приводит к развитию инсулинорезистентности в периферических тканях. Пациентки с нормальной функцией поджелудочной железы легко компенсируют указанные изменения. В случаях же, когда компенсаторных возможностей организма не хватает, развивается гипергликемия и гестационный сахарный диабет (ГСД) [34]. Распространенность

- **Таблица 3.** Прямые и отдаленные последствия ГСД
- **Table 3.** Direct and remote effects of gestational diabetes mellitus

Осложнения беременности:

- Угроза прерывания беременности у 30–50% пациенток с ГСД
- Многоводие в 20–60% случаев
- Развитие гипертензивных осложнений, преэклампсии, беременность в 25–65% случаев
- Частота кесарева сечения у пациенток с ГСД достигает 46,6%

Для плода:

- Развитие диабетической фетопатии в 30–60% случаев
- Повышение риска развития ожирения и СД в дальнейшем

Для матери:

- Повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома. Развитие СД в течение 10 лет в 50% случаев

ГСД в Российской Федерации составляет 2–4% [35, 36]. Ряд прямых и отдаленных последствий ГСД представлен в табл. 3 [35–40].

Доказано, что витамин D способствует улучшению функционирования В-клеток поджелудочной железы, оказывает стимулирующее воздействие на экспрессию рецепторов к инсулину, снижает инсулинорезистентность [41]. Предполагается, что активация VDR играет определенную роль в секреции инсулина в ответ на повышение уровней гликемии, а также в процессах утилизации глюкозы в скелетных мышцах, жировой ткани и печени [42]. В большом количестве исследований показано значительное снижение выраженности инсулинорезистентности на фоне приема витамина D [43].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНОВ В КОМПЛЕКСЕ

Следует учитывать, что биологическая эффективность ряда витаминов зависит от достаточной насыщенности организма другими витаминами. Так, превращение витамина B6 в его активные формы происходит при участии витамина B2, а синтез биологически активных форм витамина B3 (PP, никотиновой кислоты) нарушается при недостатке витамина B6. В свою очередь, производные витамина B3 участвуют в превращении фолиевой кислоты (витамин B9) в ее коферментную форму – тетрагидрофолиевую кислоту [3, 44].

Аскорбиновая кислота (витамин C) участвует в образовании в печени транспортной формы витамина D (25-OHD), а в почках – его активных гормональных форм. Коферментные формы витамина B2 также участвуют в процессах превращения витамина D в его активную гормональную форму (1,25 (OH)₂D), а коферментные формы витамина B6 необходимы для модификации рецепторов к витамину D (VDR). Витамин K участвует в трансформации кальцийсвязывающих белков, синтез которых активируют активные гормональные формы витамина D [3, 44]. Витамины C и B2 необходимы для всасывания и транспорта железа [3].

Опираясь на вышесказанное, рациональным представляется подход дотации комплекса витаминов с целью действенной реализации их биологических свойств и эффектов.

● **Таблица 4.** Дифференцированный подход к микронутриентному сопровождению планирующих, беременных и кормящих женщин
 ● **Table 4.** Differentiated approach to micronutrient support for planning pregnancy, pregnant and breast-feeding women

	Прегравидарная подготовка	I триместр	II триместр	III триместр	Период лактации
Женщины с низким риском перинатальных осложнений	Элевит 1		Элевит 2		Элевит 3 Кормление
Женщины групп среднего и высокого рисков развития перинатальных осложнений	Элевит Пронаталь				

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство женщин на этапе прегравидарной подготовки, во время беременности и лактации нуждаются в дополнительной поддержке витаминами и минералами. Для решения указанных задач целесообразным представляется назначение витаминно-минеральных комплексов, например линейки «Элевит», адаптированной к потребностям женщин разных групп риска (табл. 4).

Так, для женщин с низким риском перинатальных осложнений на этапах прегравидарной подготовки и до 12 недель беременности возможно назначение комплекса Элевит 1, содержащего особо значимые для данного этапа витамин D (200 ME) и метафолин (400 мкг), железо и йод. А на время II и III триместра продолжить назначение комплекса Элевит 2, дополненного необходимыми для данных этапов двумя

видами омега-3 ПНЖК (ДГК и ЭПК) и усиленной дозировкой железа (29 мг).

В свою очередь, для женщин среднего и высокого риска перинатальных осложнений на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности возможно назначение комплекса Элевит Пронаталь, содержащего усиленные дозировки фолиевой кислоты (800 мкг), а также железа и витамина D.

Учитывая вышесказанное, индивидуальный дифференцированный подход в назначении витаминно-минеральной поддержки женщинам на этапах подготовки и ведения беременности является перспективным с точки зрения эффективной профилактики осложнений беременности и врожденных пороков развития плода.

Поступила / Received 16.03.2020
 Поступила после рецензирования / Revised 01.04.2020
 Принята в печать / Accepted 03.04.2020

Список литературы

- Güler B., Bilgiç D., Okumuş H., Yağcan H., Alan M. An investigation of vitamin and mineral supplement recommendation among first-trimester pregnancies. *J Perinat Med.* 2019;47(9):958–962. doi: 10.1515/jpm-2019-0178.
- Сидоренко В.Н. Витаминотерапия – как профилактика акушерских осложнений. *Медицинский журнал.* 2016;(4):154–157. Режим доступа: <https://medmag.bsmu.by/category59/article2651/>.
- Коденцова В.М. Витамины и минералы как фактор предупреждения дефектов развития плода и осложнений беременности. *Медицинский совет.* 2016;(9):106–114. doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.
- Beluska-Turkkan K., Korczak R., Hartell B., Hartell B., Moskal K., Maukonen J., Alexander D.E. et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients.* 2019;11(12). pii: E2891. doi: 10.3390/nu11122891.
- Blencowe H., Cousens S., Modell B., Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol.* 2010;39(Suppl 1):110–121. doi: 10.1093/ije/dyq028.
- De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
- Scholl T.O., Johnson W.G. Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1295–1303. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1295.
- Imdad A., Yakoob M.Y., Bhutta Z.A. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health.* 2011;11(Suppl 3). P. 4. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S4.
- Wen S.W., Guo Y., Rodger M., White R.R., Yang Q., Smith G.N. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. *PLoS One.* 2016;11(2):e0149818. doi: 10.1371/journal.pone.0149818.
- Martinussen M.P., Bracken M.B., Triche E.W., Jacobsen G.W., Risnes K.R. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;195:94–99. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.022.
- Wang Y., Cao Z., Peng Z., Xin X., Zhang Y., Yang Y. et al. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015;15(9):336. doi: 10.1186/s12884-015-0766-y.
- Levine S.Z., Kodesh A., Vicrocin A., Smith L., Uher R., Reichenberg A., Sandin S. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(2):176–184. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050.
- Tan M., Yang T., Zhu J., Li Q., Lai X., Li Y. et al. Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Reprod Toxicol.* 2020;91:109–115. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.11.009.
- Трошина Е.А. Йододефицитные заболевания и беременность. Современные аспекты профилактики. *Трудный пациент.* 2012;10(8–9):16–20. Режим доступа: <http://t-patient.ru/articles/341/>.
- Chittimoju S.B., Pearce E.N. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obs. Gynecol.* 2019;62(2):330–338. doi: 10.1097/GRF.0000000000000428.
- Wang Y., Wu Y., Li T., Wang X., Zhu C. Iron metabolism and brain development in premature infants. *Front Physiol.* 2019;10:463. doi: 10.3389/fphys.2019.00463.
- Kumar K.J., Asha N., Murthy D.S., Sujatha M., Manjunath V. Maternal anemia in various trimesters and its effect on newborn weight and maturity: An observational study. *Int J Prev Med.* 2013;4(2):193–199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604852>.
- 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;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
- Громова Т.Р., Керимкулова О.А., Гришина Н.В., Калачева А.Г., Галустьян А.Н. Положительные и отрицательные взаимодействия микронутриентов и роль витаминно-минеральных комплексов для поддержки беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2012;11(2):63–70. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_17754274_59793832.pdf.
- Jordan R.G. Prenatal omega-3 fatty acids: Review and recommendations. *J Midwifery Womens Health.* 2010;55(6):520–528. doi: 10.1016/j.jmwh.2010.02.018.
- Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C., Emmett P., Rogers I., Williams C., Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet.* 2007;369(9561):578–585. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60277-3.
- Blümer N., Renz H. Consumption of ω3-fatty acids during perinatal life: Role in immuno-modulation and allergy prevention. *J Perinat Med.* 2007;35(Suppl 1):12–18. doi: 10.1515/JPM.2007.031.

23. Eggemoen Å.R., Falk R.S., Knutsen K.V., Lagerløv P., Sletner L., Birkeland K.I., Jenum A.K. Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:7. doi: 10.1186/s12884-016-0796-0.
24. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080–1086. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080s.
25. Colanese F., Laganà A.S., Colanese E., Sofo V., Salmeri F.M., Granese R., Triolo O. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: An overview on a hot topic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:986281. doi: 10.1155/2015/986281.
26. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;22(10):2739. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739.
27. Luk J., Torrealday S., Neal Perry G., Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3015–3027. doi: 10.1093/humrep/des248.
28. Urrutia R.P., Thorp J.M. Vitamin D in pregnancy: Current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(2):57–64. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283505ab3.
29. Zhu K., Whitehouse A.J., Hart P.H., Kusel M., Mountain J., Lye S., Pennell C., Walsh J.P. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: A prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1088–1095. doi: 10.1002/jbmr.2138.
30. Zhang H., Huang Z., Xiao L., Jiang X., Chen D., Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138(3):242–249. doi: 10.1002/ijgo.12209.
31. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S., Abbaszadeh S., Shahsavari F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J Obs Gynecol*. 2018;57(2):241–247. doi: 10.1016/j.tjog.2018.02.013.
32. Taneja A., Gupta S., Kaur G., Jain N., Kaur J., Kaur S. Vitamin D: Its Deficiency and Effect of Supplementation on Maternal Outcome. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(3):47–50. Available at: https://www.japi.org/march_2020/05.html.
33. Nema J., Sundrani D., Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(4):201–207. doi: 10.1080/10641955.2019.1647231.
34. Carr D., Gabbe S. Gestational Diabetes: Detection, Management and implications. *Clin Diabetes*. 1988;16(1):4–11. Available at: <http://journal.diabetes.org/clinicaldiabetes/v16n1/F98/pg4.htm>.
35. Додхоева М.Ф., Пирматова Д.А. Гестационный сахарный диабет: современный взгляд на актуальную проблему. *Вестник Авиценны*. 2018;20(4):455–461. doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461.
36. Ведмедь Е.В., Шапошникова А.А. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток с гестационным сахарным диабетом. *Вестник РУДН*. 2009;7(3):348–351. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-beremennosti-rodov-i-sostoyaniya-novorozhdennyh-u-patsientok-s-gestatsionnym-saharnym-diabetom>.
37. Бурумкулова В.А., Петрухин Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2014;86(10):109–115. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/10/downloads/ru/030040-366020141020>.
38. Бондарь И.А., Малышева А.С. Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(2):5–9. doi: 10.20538/1682-0363-2014-2-5-9.
39. Reece E.A. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(3):199–203. doi: 10.3109/14767050903550659.
40. Busta A., Franco-Akel A., Gurevich Y., Schneider A., Rayfield E. Diabetes in Pregnancy. In: Poretsky L. (eds) *Principles of Diabetes Mellitus*. Springer, Cham; 2017, pp. 293–310. doi: 10.1007/978-3-319-18741-9_15.
41. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017–2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
42. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. Role of hypovitaminosis D in the pathogenesis of obesity-induced insulin resistance. *Nutrients*. 2019;11(7):1–9. doi: 10.3390/nu11071506.
43. Sung C.C., Liao M.T., Lu K.C., Wu C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195.
44. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты. *Земский врач*. 2012;(2):33–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-ego-sinergisty>.

References

1. Güler B., Bilgiç D., Okumuş H., Yağcan H., Alan M. An investigation of vitamin and mineral supplement recommendation among first-trimester pregnancies. *J Perinat Med*. 2019;47(9):958–962. doi: 10.1515/jpm-2019-0178.
2. Sidorenko V.N. Reception of vitamins – as a prophylaxis of obstetric complications. *Meditsinskiy zhurnal = Scientific and Practical Reference Journal*. 2016;(4):154–157. (In Russ.) Available at: <https://medmag.bsmu.by/category/59/article2651/>.
3. Kodentsova V.M. Rationale and benefits of multivitamins supplementation for pregnant women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(9):106–114. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-9-106-114.
4. Beluska-Turkan K., Korczak R., Hartell B., Hartell B., Moskal K., Maukonen J., Alexander D.E. et al. Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients*. 2019;11(12). pii: E2891. doi: 10.3390/nu11122891.
5. Blencowe H., Cousens S., Modell B., Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol*. 2010;39(Suppl 1):i110–121. doi: 10.1093/ije/dyq028.
6. De-Regil L.M., Peña-Rosas J.P., Fernández-Gaxiola A.C., Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3.
7. Scholl T.O., Johnson W.G. Folic acid: Influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1295–1303. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1295s.
8. Imdad A., Yakoob M.Y., Bhutta Z.A. The effect of folic acid, protein energy and multiple micronutrient supplements in pregnancy on stillbirths. *BMC Public Health*. 2011;11(Suppl 3). P. 4. doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S4.
9. Wen S.W., Guo Y., Rodger M., White R.R., Yang Q., Smith G.N. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A cohort study. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149818. doi: 10.1371/journal.pone.0149818.
10. Martinussen M.P., Bracken M.B., Triche E.W., Jacobsen G.W., Risnes K.R. Folic acid supplementation in early pregnancy and the risk of preeclampsia, small for gestational age offspring and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;195:94–99. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.022.
11. Wang Y., Cao Z., Peng Z., Xin X., Zhang Y., Yang Y. et al. Folic acid supplementation, preconception body mass index, and preterm delivery: findings from the preconception cohort data in a Chinese rural population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15(9):336. doi: 10.1186/s12884-015-0766-y.
12. Levine S.Z., Kodesh A., Vicroein A., Smith L., Uher R., Reichenberg A., Sandin S. Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):176–184. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4050.
13. Tan M., Yang T., Zhu J., Li Q., Lai X., Li Y. et al. Maternal folic acid and micronutrient supplementation is associated with vitamin levels and symptoms in children with autism spectrum disorders. *Reprod Toxicol*. 2020;91:109–115. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.11.009.
14. Troshina E.A. Iodine deficiency disorders and pregnancy. Contemporary aspects of prevention. *Trudnyy patsient = Difficult Patient*. 2012;10(8–9):16–20. (In Russ.) Available at: <http://t-patient.ru/articles/341/>.
15. Chittimoju S.B., Pearce E.N. Iodine Deficiency and Supplementation in Pregnancy. *Clin Obs. Gynecol*. 2019;62(2):330–338. doi: 10.1097/GRF.0000000000000428.
16. Wang Y., Wu Y., Li T., Wang X., Zhu C. Iron metabolism and brain development in premature infants. *Front Physiol*. 2019;10:463. doi: 10.3389/fphys.2019.00463.
17. Kumar K.J., Asha N., Murthy D.S., Sujatha M., Manjunath V. Maternal anemia in various trimesters and its effect on newborn weight and maturity: An observational study. *Int J Prev Med*. 2013;4(2):193–199. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3604852>.
18. 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;(7):CD004736. doi: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
19. Gromova O.A., Kerimkulova N.V., Grishina T.R., Kalacheva A.G., Galustyan A.N. Positive and negative interactions between micronutrients and the role of vitamin-mineral complexes in supporting pregnancy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2012;11(2):63–70. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17754274>.
20. Jordan R.G. Prenatal omega-3 fatty acids: Review and recommendations. *J Midwifery Womens Health*. 2010;55(6):520–528. doi: 10.1016/j.jmwh.2010.02.018.
21. Hibbeln J.R., Davis J.M., Steer C., Emmett P., Rogers I., Williams C., Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*. 2007;369(9561):578–585. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60277-3.
22. Blüner N., Renz H. Consumption of ω3-fatty acids during perinatal life: Role in immuno-modulation and allergy prevention. *J Perinat Med*. 2007;35(Suppl 1):12–18. doi: 10.1515/JPM.2007.031.

23. Eggemoen Å.R., Falk R.S., Knutsen K.V., Lagerløv P., Sletner L., Birkeland K.I., Jennum A.K. Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:7. doi: 10.1186/s12884-016-0796-0.
24. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080–1086. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080s.
25. Colonese F., Laganà A.S., Colonese E., Sofo V., Salmeri F.M., Granese R., Triolo O. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: An overview on a hot topic. *Biomed Res Int*. 2015;2015:986281. doi: 10.1155/2015/986281.
26. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019;22(10):27–39. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739.
27. Luk J., Torrealday S., Neal Perry G., Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3015–3027. doi: 10.1093/humrep/des248.
28. Urrutia R.P., Thorp J.M. Vitamin D in pregnancy: Current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(2):57–64. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283505ab5.
29. Zhu K., Whitehouse A.J., Hart P.H., Kusel M., Mountain J., Lye S., Pennell C., Walsh J.P. Maternal vitamin D status during pregnancy and bone mass in offspring at 20 years of age: A prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1088–1095. doi: 10.1002/jbmr.2138.
30. Zhang H., Huang Z., Xiao L., Jiang X., Chen D., Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138(3):242–249. doi: 10.1002/ijgo.12209.
31. Akbari S., Khodadadi B., Ahmadi S., Abbaszadeh S., Shahsavari F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J Obs Gynecol*. 2018;57(2):241–247. doi: 10.1016/j.tjog.2018.02.013.
32. Taneja A., Gupta S., Kaur G., Jain N., Kaur J., Kaur S. Vitamin D: Its Deficiency and Effect of Supplementation on Maternal Outcome. *J Assoc Physicians India*. 2020;68(3):47–50. Available at: https://www.japi.org/march_2020/05.html.
33. Nema J., Sundrani D., Joshi S. Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2019;38(4):201–207. doi: 10.1080/10641955.2019.1647231.
34. Carr D., Gabbe S. Gestational Diabetes: Detection, Management and implications. *Clin Diabetes*. 1988;16(1):4–11. Available at: <http://journal.diabetes.org/clinicaldiabetes/v16n1J-F98/pg4.htm>.
35. Dodkhoeva M.F., Pirmatova D.A. Gestational diabetes mellitus: a modern view on the actual problem. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2018;20(4):455–461. (In Russ.) doi: 10.25005/2074-0581-2018-20-4-455-461.
36. Vedmed E.V., Shaposhnikova A.A. Features of the course of pregnancy, childbirth and condition of newborns in patients with gestational diabetes. *Vestnik RUDN = RUDN University Bulletin*. 2009;7(7):348–351. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-bere-mennosti-rodov-i-sostoyaniya-novorozhdennyh-u-patsientok-s-gestatsion-nym-saharnym-diabetom>.
37. Burumkulova F.F., Petrukhin V.A. Gestational diabetes mellitus: Yesterday, today, tomorrow. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv (archive until 2018)*. 2014;86(10):109–115. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskiy-arkhiv/2014/10/downloads/ru/030040-366020141020>.
38. Bondar I.A., Malysheva A.S. Complications and outcomes of pregnancy in gestational diabetes mellitus. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(2):5–9. (In Russ.) doi: 10.20538/1682-0363-2014-2-5-9.
39. Reece E.A. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(3):199–203. doi: 10.3109/14767050903550659.
40. Busta A., Franco-Akel A., Gurevich Y., Schneider A., Rayfield E. Diabetes in Pregnancy. In: Poretsky L. (eds) *Principles of Diabetes Mellitus*. Springer, Cham; 2017, pp. 293–310. doi: 10.1007/978-3-319-18741-9_15.
41. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. Review: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017–2029. doi: 10.1210/jc.2007-0298.
42. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S. Role of hypovitaminosis D in the pathogenesis of obesity-induced insulin resistance. *Nutrients*. 2019;11(7):1–9. doi: 10.3390/nu11071506.
43. Sung C.C., Liao M.T., Lu K.C., Wu C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:634195. doi: 10.1155/2012/634195.
44. Spirichev V.B., Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. *Zemskiy vrach = Zemsky doctor*. 2012;(2):33–38. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vitamin-d-i-ego-sinergisty>.

Информация об авторах:

Лисицына Ольга Игоревна, ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Хилькевич Елена Григорьевна, д.м.н., врач акушер-гинеколог хирургического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

Information about the authors:

Olga I. Lisitsyna, intern of General Surgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: o_yazykova@inbox.ru

Elena G. Khilkevich, Dr. of Sci. (Med), leading researcher of General Surgery, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: e_khilkevich@oparina4.ru

Профилактика железодефицитной анемии при беременности и лактации

А.Ю. Романов✉, ORCID: 0000-0003-1821-8684, e-mail: romanov1553@yandex.ru

Е.Е. Солдатова, ORCID: 0000-0001-6463-3403, e-mail: katerina.soldatova95@bk.ru

А.Р. Гаджиева, ORCID: 0000-0003-1415-3318, e-mail: 95asiya95@mail.ru

М.И. Кесова, ORCID: 0000-0001-7764-8073, e-mail: m_kesova@oparina4.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Статья посвящена вопросам профилактики и выбора стратегии терапии железодефицитной анемии у беременных. Железодефицитная анемия является частым осложнением при беременности и в послеродовом периоде. По данным Всемирной организации здравоохранения, частота возникновения анемии беременных превышает 40%, а в развивающихся странах может достигать 65%. Более половины всех случаев развития анемии во время беременности непосредственно связаны с дефицитом железа, частота которого при беременности может достигать 80% и более. Это говорит о том, что существующие вне беременности запасы железа неадекватны для компенсации возрастающей во время беременности потребности в содержании железа. По данным отечественных авторов, подавляющее большинство женщин к концу беременности имеют то или иное железодефицитное состояние, а часть из них имели скрытый дефицит железа и до беременности.

Развитию анемии предшествуют сублатентная и латентная формы железодефицита, связанные с повышением потребности в железе во время гестации. Особенно актуальными остаются вопросы ранней диагностики доклинических форм железодефицита с последующей коррекцией недостаточности этого элемента, что позволяет избежать нежелательных явлений, связанных с развитием анемии. Профилактика железодефицитной анемии должна быть комплексной и индивидуальной, а выбор препарата для восполнения дефицита железа должен основываться на высокой биодоступности препарата при минимизации побочных эффектов.

Согласно имеющимся данным, для терапии анемии средней и тяжелой степени недостаточно перорального приема препаратов двух- или трехвалентного железа. В этом случае следует сочетать прием препаратов сульфата железа с назначением пролонгированного или рекомбинантного эритропоэтина с переходом на внутривенное введение препаратов железа.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременность, железодефицитные состояния, препараты двухвалентного железа, аскорбиновая кислота

Для цитирования: Романов А.Ю., Солдатова Е.Е., Гаджиева А.Р., Кесова М.И. Профилактика железодефицитной анемии при беременности и лактации. *Медицинский совет*. 2020;(3):85–89. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-85-89.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prevention of iron deficiency anemia in pregnancy and lactation

Andrey Yu. Romanov✉, ORCID: 0000-0003-1821-8684, e-mail: romanov1553@yandex.ru

Ekaterina E. Soldatova, ORCID: 0000-0001-6463-3403, e-mail: katerina.soldatova95@bk.ru

Asiyat R. Gadzhieva, ORCID: 0000-0003-1415-3318, e-mail: 95asiya95@mail.ru

Marina I. Kesova, ORCID: 0000-0001-7764-8073, e-mail: m_kesova@oparina4.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article is devoted to the issues of prevention and choice of therapy strategy for iron deficiency anemia in pregnant women. Iron deficiency anemia is a frequent complication during pregnancy and in the postnatal period. According to the World Health Organization (WHO), the frequency of anemia in pregnant women exceeds 40% and can reach 65% in developing countries. More than half of all cases of anemia during pregnancy are directly related to iron deficiency (ID), which can be as high as 80% or more during pregnancy. This indicates that existing iron reserves out of pregnancy are inadequate to compensate for the increasing need for iron intake during pregnancy. According to domestic authors, the vast majority of women have some kind of iron deficiency by the end of pregnancy, and some of them had a latent iron deficiency even before pregnancy.

The development of anemia is preceded by sublatent and latent forms of iron deficiency associated with increased iron demand during gestation. The issues of early diagnostics of preclinical forms of iron deficiency with subsequent correction of this element insufficiency, which allows avoiding undesirable phenomena related to the development of anemia, remain particularly relevant. The prevention of iron deficiency anemia should be complex and individual, and the choice of a drug to compensate for iron deficiency should be based on high bioavailability of the drug with minimal side effects.

According to available data, oral administration of bi- or trivalent iron preparations is not sufficient for the treatment of moderate

to severe anemia. In this case, the administration of iron sulphate preparations should be combined with the prescription of prolonged or recombinant erythropoietin with a transition to intravenous administration of iron preparations.

Keywords: iron deficiency anemia, pregnancy, iron deficiency states, bivalent iron preparations, ascorbic acid

For citation: Romanov A.YU., Soldatova E.E., Gadzhieva A.R., Kesova M.I. Prevention of iron deficiency anemia in pregnancy and lactation. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):85–89. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-85-89.

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

ВВЕДЕНИЕ

По данным отечественных и зарубежных авторов, анемия в послеродовом периоде встречается у 10–40% женщин. Чаще всего причиной анемии в послеродовом периоде является кровопотеря в родах объемом свыше 1000 мл [1, 2]. Этот период может служить для восстановления запасов железа, израсходованных во время беременности и родов, поскольку содержание железа в материнском молоке невелико и лактация не приводит к выраженному снижению запасов железа [3]. Несмотря на это, анемия беременных в большинстве случаев ведет к анемии в послеродовом периоде, запасы железа остаются низкими в течение нескольких месяцев после родов, особенно если роды сопровождались обильной кровопотерей, а пациентка не получала терапию, направленную на восстановление запасов железа [4]. На сегодняшний день проблема железодефицита во время беременности и послеродовом периоде не решена и требует дальнейших исследований и новых подходов к терапии.

Согласно общемировым литературным данным, анемия во время беременности повышает риск таких серьезных осложнений беременности, как преждевременные роды, рождение ребенка с низкой массой тела повышает риск развития анемии у детей периода поздней новорожденности, а также оказывает негативное влияние на развитие центральной нервной системы новорожденных [5–14]. Согласно данным метаанализа Jung et al. (2019), анемия во время беременности значительно повышает риск материнской и младенческой смертности [15]. Кроме того, анемия во время и после беременности значительно увеличивает риск послеродовой депрессии [16].

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

К железодефицитным состояниям относятся предлатентный, латентный и манифестный дефицит железа (железодефицитная анемия) [17]. В клинической практике для диагностики ЖДС применяется определение показателей функционального фонда железа (гемоглобин, гематокрит), запасного фонда железа (сывороточный ферритин), транспортного фонда железа (сывороточное железо, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина железом). Кроме того, важными показателями для оценки ответа организма на снижение уровня железа являются эритрокинетические параметры – уро-

вень эритропоэтина и коэффициент адекватности продукции эритропоэтина. Коэффициент считается неадекватным при снижении до 0,89 и ниже [1, 18]. При предлатентном дефиците железа происходит выраженное снижение запасного фонда железа, но не снижается его поступление для эритропоэза, поэтому клинические и биохимические признаки железодефицита отсутствуют. Латентный дефицит железа сопровождается полным истощением запасного фонда железа, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки и уровня трансферрина, однако уровень гемоглобина остается в пределах референсных значений. При отсутствии терапии у 65% женщин с латентным дефицитом железа развивается следующая стадия дефицита этого микроэлемента [18].

Третьей стадией железодефицита является манифестная форма или собственно железодефицитная анемия (ЖДА), которая проявляется гематологическими, биохимическими и клиническими проявлениями недостаточности железа [18]. Основным проявлением ЖДА является декомпенсация системы эритропоэза, что проявляется снижением уровня гемоглобина. ЖДА у беременных классифицируется по степени тяжести [19]:

- Анемия легкой степени тяжести – концентрация гемоглобина в крови от 109 до 90 г/л у беременных, от 99 до 90 у родильниц.
- Умеренно выраженная анемия – от 89 до 70 г/л.
- Тяжелая анемия – менее 70 г/л.

Помимо снижения уровня гемоглобина, ЖДА проявляется уменьшением процента насыщения трансферрина и снижением содержания ферритина в сыворотке, а также повышением общей железосвязывающей способности сыворотки. Усиленный синтез провоспалительных цитокинов при инфекционных заболеваниях или плацентарной патологии может приводить к неадекватному уровню эритропоэтина, поскольку провоспалительные цитокины снижают продукцию эритропоэтина почками. При неадекватном уровне эритропоэтина эффективность терапии железосодержащими препаратами снижается в 2,5 раза по сравнению с терапией у пациенток с нормальным уровнем эритропоэтина. В связи с этим необходимо отметить, что для эффективной терапии ЖДС необходима не только адекватная терапия препаратами железа, но и оценка уровня эритропоэтина с его коррекцией в случае необходимости [19–21]. Важное значение имеет дифференциальная диагностика железодефицита и других видов анемии [22].

ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ

Целесообразно направлять беременную пациентку на проведение общего (клинического) анализа крови при 1-м визите, во 2-м и в 3-м триместре беременности [21–24]. Исходя из классификации железодефицитных состояний, становится очевидной необходимость начала профилактики развития ЖДА до ее клинической манифестации с момента снижения резервного и транспортного фондов железа [20]. Для подтверждения латентного дефицита железа может быть рекомендовано определение сывороточного ферритина как наиболее точного показателя определения уровня железа [25, 26].

Согласно рекомендациям ВОЗ, профилактика ЖДА необходима с ранних сроков беременности вплоть до родоразрешения путем приема 30–60 мг элементарного железа в сутки [27]. Для лечения ЖДА используются более высокие дозы элементарного железа – 100–200 мг, однако более высокие дозы пероральных препаратов железа не только не увеличивают эффективность терапии, но и повышают частоту возникновения побочных эффектов и осложнений проводимой терапии [1, 28].

Профилактика и терапия ЖДА должна быть комплексной и индивидуальной [29, 30]. Помимо приема препаратов двух- и трехвалентного железа, пациенткам с ЖДС показан прием биологически активных добавок, содержащих аскорбиновую кислоту, фолиевую кислоту, витамин В₁₂ и другие микроэлементы, повышающие эффективность терапии, направленной на восстановление фондов железа [31, 32].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям, для терапии анемии средней и тяжелой степени недоста-

точно перорального приема препаратов двух- или трехвалентного железа¹. В этом случае следует сочетать прием препаратов сульфата железа в дозировке 160–200 мг с назначением пролонгированного или рекомбинантного эритропоэтина с переходом на внутривенное введение препаратов железа при необходимости. У пациенток с легкой степенью анемии при неэффективности перорального приема препаратов железа в связи с нарушением всасывания железа в желудочно-кишечном тракте также рекомендуется назначение препаратов железа для парентерального применения [20, 31].

Таким образом, оправданно применение пролонгированных пероральных препаратов железа в качестве препаратов первой линии при латентном дефиците железа, который часто возникает на ранних сроках беременности. При развитии легкой степени манифестной формы дефицита железа при беременности и в послеродовом периоде также стоит остановиться на пероральном применении препаратов железа. Профилактика развития железодефицитной анемии беременных на ранних сроках позволит снизить частоту необходимости перехода на внутривенное введение препаратов железа и дополнительного назначения препаратов эритропоэтина. Немаловажным аспектом является также клинико-экономическая эффективность препаратов двухвалентного железа по сравнению с препаратами трехвалентного железа [32].



Поступила / Received 17.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2020

Принята в печать / Accepted 05.03.2020

¹ Кровосберегающие технологии в акушерской практике. Клинические рекомендации (протокол лечения). Письмо Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 2014 г. № 15-4/10/2-379839.

Список литературы

- Дубровина Н., Тютюнник В., Кан Н., Докуева Р.С. Железодефицитная анемия у беременных и родильниц – выбор препаратов для лечения. *Медицинский совет*. 2016;(2):36–40. doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-36-41.
- Breyman C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(5):577–580. doi: 10.1007/s00404-010-1532-z.
- Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1 Suppl):257–264. doi: 10.1093/ajcn/72.1.257S.
- Rahmati S., Azami M., Badfar G., Parizad N., Sayehmiri K. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;1–11. doi: 10.1080/14767058.2018.1555811.
- Beckert R.H., Baer R.J., Anderson J.G., Jelliffe-Pawlowski L.L., Rogers E.E. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study. *J Perinatol*. 2019;39(7):911–919. doi: 10.1038/s41372-019-0375-0.
- Mahmood T., Rehman A.U., Tserenpil G., Siddiqui F., Ahmed M., Siraj F. et al. The Association between Iron-deficiency Anemia and Adverse Pregnancy Outcomes: A Retrospective Report from Pakistan. *Cureus*. 2019;11(10):e5854. doi: 10.7759/cureus.5854.
- Ardic C., Usta O., Omar E., Yıldız C., Memiş E., Zeren Öztürk G. Relationship between anaemia during pregnancy and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(7):903–906. doi: 10.1080/01443615.2019.1572726.
- Rahmati S., Delpishe A., Azami M., Hafezi Ahmadi M.R., Sayehmiri K. Maternal Anemia during pregnancy and infant low birth weight: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Reprod Biomed (Yazd, Iran)*. 2017;15(3):125–134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5447828>.
- Badfar G., Shohani M., Soleymani A., Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1728–1734. doi: 10.1080/14767058.2017.1411477.
- Figueiredo A.C.M.G., Gomes-Filho I.S., Batista J.E.T., Orrico G.S., Porto E.C.L., Cruz Pimenta R.M. et al. Maternal anemia and birth weight: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212817. doi: 10.1371/journal.pone.0212817.
- Abioye A.I., McDonald E.A., Park S., Ripp K., Bennett B., Wu H.W. et al. Maternal anemia type during pregnancy is associated with anemia risk among offspring during infancy. *Pediatr Res*. 2019;86(3):396–402. doi: 10.1038/s41390-019-0433-5.
- Janbek J., Sarki M., Specht I.O., Heitmann B.L. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(12):1561–1578. doi: 10.1038/s41430-019-0400-6.
- Wiegiersma A.M., Dalman C., Lee B.K., Karlsson H., Gardner R.M. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1294–1304. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2019.2309.
- Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S., Swe K.T., Islam M.R., Rahman M.O. et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):69–82. doi: 10.1111/nyas.14112.
- Azami M., Badfar G., Khalighi Z., Qasemi P., Shohani M., Soleymani A., Abbasalizadeh Sh. The association between anemia and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Casp J Intern Med*. 2019;10(2):115–124. doi: 10.22088/cjim.10.2.115.
- Павлович С., Лопатина Т., Аполихина И., Калинина Е., Кан Н., Шмаков Р. и др. *Диагностика и терапия анемии у беременных и родильниц*. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 2015. 64 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37194275>.

17. Коноводова Е., Бурлев В., Серов В., Кан Н., Тютюнник В. *Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц: Федеральные клинические рекомендации*. М.; 2013. 26 с. Режим доступа: <https://www.kamgov.ru/files/58195c5a740af1.38233436.pdf>.
18. Haram K., Nilsen S.T., Ulvik R.J. Iron supplementation in pregnancy – evidence and controversies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(8):683–688. doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.08008683.x.
19. Krafft A., Bencaiova G., Breymann C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(2):239–245. doi: 10.1159/000223441.
20. Виноградова М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста: диагностика и коррекция железодефицита. *Акушерство и гинекология*. 2019;(6):140–145. doi: 10.18565/aig.2019.6.140-145.
21. Steer P., Alam M.A., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ*. 1995;310(6978):489–491. doi: 10.1136/bmj.310.6978.489.
22. Zhou L.M., Yang W.W., Hua J.Z., Deng C.Q., Tao X., Stoltzfus R.J. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol*. 1998;148(10):998–1006. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009577.
23. Nair M., Churchill D., Robinson S., Nelson-Piercy C., Stanworth S.J., Knight M. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol*. 2017;179(5):829–837. doi: 10.1111/bjh.14961.
24. Young M.F., Oaks B.M., Tandon S., Martorell R., Dewey K.G., Wendt A.S. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):47–68. doi: 10.1111/nyas.14093.
25. Breymann C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal Matern Med Rev*. 2002;13(1):1–29. doi: 10.1017/S0965539502000116.
26. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Ломова Н.А., Докуева Р.С. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. *Медицинский совет*. 2017;(13):58–62. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-58-62.
27. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women*. Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23586119>.
28. Ломова Н.А., Дубровина Н., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Быстрая коррекция дефицита железа у беременных: обзор современных возможностей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017;(2):121–124. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Bystraya_korrekcija_deficita_gheleza_u_beremennyh_obzor_sovremennyh_vozmozhnostey/#ixzz6HDpN3eti.
29. Стуклов Н., Семенова Е. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? *Здоровье женщины*. 2013;7(83):117. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/wp-content/uploads/2017/06/zj_07_2013_web.pdf.
30. Keats E.C., Haider B.A., Tam E., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;(3):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.
31. Rumbold A., Ota E., Hori H., Miyazaki C., Crowther C.A. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2015;(9):CD004069. doi: 10.1002/14651858.CD004069.pub3.
32. Грибкова И.В., Холонья-Волоскова М.З., Полякова К.И. и др. Фармако-экономический анализ применения пероральных препаратов железа для лечения и профилактики железодефицитной анемии беременных. *Акушерство и гинекология*. 2018;(3):138–145. doi: 10.18565/aig.2018.3.138-145.
1. Dubrovina N.V., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Dokuyeva R.S. Iron deficiency anemia in pregnant and postpartum women – choosing drugs for treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(2):36–41. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-2-36-41.
2. Breymann C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(5):577–580. doi: 10.1007/s00404-010-1532-z.
3. Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(1 Suppl):257–264. doi: 10.1093/ajcn/72.1.257S.
4. Rahmati S., Azami M., Badfar G., Parizad N., Sayehmiri K. The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;1–11. doi: 10.1080/14767058.2018.1555811.
5. Beckert R.H., Baer R.J., Anderson J.G., Jelliffe-Pawlowski L.L., Rogers E.E. Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study. *J Perinatol*. 2019;39(7):911–919. doi: 10.1038/s41372-019-0375-0.
6. Mahmood T., Rehman A.U., Tserenpil G., Siddiqui F., Ahmed M., Siraj F. et al. The Association between Iron-deficiency Anemia and Adverse Pregnancy Outcomes: A Retrospective Report from Pakistan. *Cureus*. 2019;11(10):e5854. doi: 10.7759/cureus.5854.
7. Ardic C., Usta O., Omar E., Yildiz C., Memis E., Zeren Öztürk G. Relationship between anaemia during pregnancy and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(7):903–906. doi: 10.1080/01443615.2019.1572726.
8. Rahmati S., Delpishe A., Azami M., Hafezi Ahmadi M.R., Sayehmiri K. Maternal Anemia during pregnancy and infant low birth weight: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Reprod Biomed (Yazd, Iran)*. 2017;15(3):125–134. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5447828>.
9. Badfar G., Shohani M., Soleymani A., Azami M. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1728–1734. doi: 10.1080/14767058.2017.1411477.
10. Figueiredo A.C.M.G., Gomes-Filho I.S., Batista J.E.T., Orrico G.S., Porto E.C.L., Cruz Pimenta R.M. et al. Maternal anemia and birth weight: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2019;14(3):e0212817. doi: 10.1371/journal.pone.0212817.
11. Abioye A.I., McDonald E.A., Park S., Ripp K., Bennett B., Wu H.W. et al. Maternal anemia type during pregnancy is associated with anemia risk among offspring during infancy. *Pediatr Res*. 2019;86(3):396–402. doi: 10.1038/s41390-019-0433-5.
12. Janbek J., Sarki M., Specht I.O., Heitmann B.L. A systematic literature review of the relation between iron status/anemia in pregnancy and offspring neurodevelopment. *Eur J Clin Nutr*. 2019;73(12):1561–1578. doi: 10.1038/s41430-019-0400-6.
13. Wiegiersma A.M., Dalman C., Lee B.K., Karlsson H., Gardner R.M. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(12):1294–1304. doi: 10.1001/jama-psychiatry.2019.2309.
14. Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S., Swe K.T., Islam M.R., Rahman M.O. et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):69–82. doi: 10.1111/nyas.14112.
15. Azami M., Badfar G., Khalighi Z., Qasemi P., Shohani M., Soleymani A., Abbasalizadeh Sh. The association between anemia and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Casp J Intern Med*. 2019;10(2):115–124. doi: 10.22088/cjim.10.2.115.
16. Pavlovich S., Lopatina T., Apolikhina I., Kalinina E., Kan N., SHmakov R. et al. *Diagnostics and therapy of anemia in pregnant women and delivery women*. M.: Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov; 2015. 64 c. Access mode: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37194275>.
17. Konovodova E., Burlev V., Serov V., Kan N., Tyutyunnik V. *Diagnostics, prevention and treatment of iron deficiency in pregnant women and new mothers: Federal Clinical Recommendations*. M.; 2013. 26 c. Access mode: <https://www.kamgov.ru/files/58195c5a740af1.38233436.pdf>.
18. Haram K., Nilsen S.T., Ulvik R.J. Iron supplementation in pregnancy – evidence and controversies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80(8):683–688. doi: 10.1034/j.1600-0412.2001.08008683.x.
19. Krafft A., Bencaiova G., Breymann C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther*. 2009;25(2):239–245. doi: 10.1159/000223441.
20. Vinogradova M.A. Anemia in reproductive-aged women: diagnosis and correction of iron deficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(6):140–145. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.6.140-145.
21. Steer P., Alam M.A., Wadsworth J., Welch A. Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *BMJ*. 1995;310(6978):489–491. doi: 10.1136/bmj.310.6978.489.
22. Zhou L.M., Yang W.W., Hua J.Z., Deng C.Q., Tao X., Stoltzfus R.J. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China. *Am J Epidemiol*. 1998;148(10):998–1006. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009577.
23. Nair M., Churchill D., Robinson S., Nelson-Piercy C., Stanworth S.J., Knight M. Association between maternal haemoglobin and stillbirth: a cohort study among a multi-ethnic population in England. *Br J Haematol*. 2017;179(5):829–837. doi: 10.1111/bjh.14961.
24. Young M.F., Oaks B.M., Tandon S., Martorell R., Dewey K.G., Wendt A.S. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and

- child health: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):47–68. doi: 10.1111/nyas.14093.
25. Breyman C. Iron supplementation during pregnancy. *Fetal Matern Med Rev.* 2002;13(1):1–29. doi: 10.1017/S0965539502000116.
 26. Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Lomova N.A., Dokueva R.S. Iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(13):58–62. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-58-62.
 27. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women.* Geneva: World Health Organization; 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23586119>.
 28. Lomova N.A., Dubrovina N.V., Kan N.E., Tyutyunnik V.L. Current modalities for rapid correction of iron deficiency in pregnancy. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health.* 2017;(2):121–124. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Bystraya_korrekcija_deficita_gheleza_u_beremennyh_obzor_sovremennyh_vozmognostey/#ixzz6HDpN3eti
 29. Stuklov N., Semenova E. Treatment of iron deficiency anemia. Which is more important, efficacy or tolerance? Is there an optimal solution. *Zdorov'e zhenshchiny = Health of Woman.* 2013;7(83):117. (In Russ.) Available at: https://med-expert.com.ua/wp-content/uploads/2017/06/zj_07_2013_web.pdf.
 30. Keats E.C., Haider B.A., Tam E., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev.* 2019;(3):CD004905. doi: 10.1002/14651858.CD004905.pub6.
 31. Rumbold A., Ota E., Hori H., Miyazaki C., Crowther C.A. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;(9):CD004069. doi: 10.1002/14651858.CD004069.pub3.
 32. Gribkova I.V., Kholovnya-Voloskova M.E., Polyakova K.I. et al. Pharmacoeconomic analysis of the use of oral iron preparations for the treatment and prevention of iron-deficiency anemia in pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(3):138–145. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.3.138-145.

Информация об авторах:

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, специалист отдела наукометрии департамента организации научной деятельности, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: romanov1553@yandex.ru

Солдатова Екатерина Евгеньевна, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: katerina.soldatova95@bk.ru

Гаджиева Асият Руслановна, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: 95asiya95@mail.ru

Кесова Марина Исааковна, д.м.н., врач акушерского отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: m_kesova@oparina4.ru

Information about the authors:

Andrey Yu. Romanov, postgraduate student, specialist of R&D Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: romanov1553@yandex.ru

Ekaterina E. Soldatova, clinical resident, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: katerina.soldatova95@bk.ru

Asiyat R. Gadzhieva, clinical resident, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: 95asiya95@mail.ru

Marina I. Kesova, Dr. of Sci. (Med), physician of the Obstetrics department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: m_kesova@oparina4.ru

Современные принципы кардиотокографии в родах

А.М. Приходько¹, ORCID: 0000-0002-6615-2360, e-mail: a_prikhodko@oparina4.ru

А.Ю. Романов^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1821-8684, e-mail: romanov1553@yandex.ru

О.В. Тысячный¹, ORCID: 0000-0001-9282-9817, e-mail: olti23@mail.ru

М.Д. Гапаева¹, ORCID: 0000-0001-8140-4944, e-mail: m_gapaeva@oparina4.ru

О.Р. Баев^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8572-1971, e-mail: o_baev@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Кардиотокография (КТГ) является основным методом оценки состояния плода, который благодаря своей информативности и стабильности получаемой информации практически полностью вытеснил из клинической практики фоно- и электрокардиографию плода.

КТГ может быть использована для наблюдения за состоянием плода как во время беременности, так и в процессе родов. В зависимости от наличия или отсутствия факторов риска сегодня применяют прямую или непрямую КТГ.

Знание основных принципов, определений и понятий КТГ, ее классификации, а также накопленный клинический опыт помогают в интерпретации полученных результатов и улучшают исходы родов. Данные КТГ следует рассматривать вместе с клинической ситуацией для выбора верной тактики ведения родов и принятия решения о методе родоразрешения. Запись, проведенная на протяжении родов, является медицинским документом, который может быть использован при комплексной оценке течения родов, а также с целью юридической защиты врача в сложных ситуациях.

Однако метод обладает недостаточной специфичностью относительно диагностики острой гипоксии. В настоящее время отсутствуют методы точного прогнозирования гипоксии плода, в связи с чем для решения этой задачи КТГ следует проводить рутинно всем роженицам.

Увеличение опыта применения КТГ помогает в интерпретации полученных результатов и улучшает исходы родов. При этом метод родоразрешения всегда определяется клинической ситуацией. Несмотря на широкое практическое применение КТГ, остается ряд нерешенных вопросов, что диктует необходимость дальнейшего развития методов фетального мониторинга.

Ключевые слова: кардиотокография, гипоксия, акцелерации, децелерация, брадикардия

Для цитирования: Приходько А.М., Романов А.Ю., Тысячный О.В., Гапаева М.Д., Баев О.Р. Современные принципы кардиотокографии в родах. *Медицинский совет*. 2020;(3):90–97. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-90-97.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern principles of cardiotocography in childbirth

Andrey M. Prikhodko¹, ORCID: 0000-0002-6615-2360, e-mail: a_prikhodko@oparina4.ru

Andrey Yu. Romanov^{1✉}, ORCID: 0000-0003-1821-8684, e-mail: romanov1553@yandex.ru

Oleg V. Tsyachnyy¹, ORCID: 0000-0001-9282-9817, e-mail: olti23@mail.ru

Masara D. Gapaeva¹, ORCID: 0000-0001-8140-4944, e-mail: m_gapaeva@oparina4.ru

Oleg R. Baev^{1,2}, ORCID: 0000-0001-8572-1971, e-mail: o_baev@oparina4.ru

¹ National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Cardiotocography (CTG) is the main method of assessment of the fetus, which due to its informativeness and stability of the information obtained has almost completely replaced the phono- and electrocardiography of the fetus from the clinical practice.

A CTG can be used to monitor the fetus during both pregnancy and delivery. Depending on the presence or absence of risk factors, internal or external CTGs are now used.

Knowledge of the basic principles, definitions and concepts of CTG, its classification, as well as accumulated clinical experience, helps to interpret the results obtained and improve the outcomes of childbirth. CTG data should be considered in combination with the clinical situation in order to select the correct management of birth tactics and decide on the method of delivery. A recording made during delivery is a medical document that can be used for a comprehensive assessment of the course of delivery, as well as for legal protection of the clinician in complex situations.

However, the method has insufficient specificity regarding the diagnosis of acute hypoxia. At present, there are no methods to accurately predict fetal hypoxia, and therefore, to solve this problem, CTG should be routinely performed on all new mothers.

Increased experience with CTG helps to interpret the results and improves the outcome of childbirth. However, the method of delivery is always determined by the clinical situation. Despite the wide practical application of CTG, a number of unresolved issues remain, which requires further development of fetal monitoring methods.

Keywords: cardiotocography, hypoxia, accelerations, deceleration, bradycardia

For citation: Prikhod'ko A.M., Romanov A.YU., Tsyachnyy O.V., Gapaeva M.D., Bayev O.R. Modern principles of cardiotocography in childbirth. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):90–97. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-90-97.

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

ВВЕДЕНИЕ

Кардиотокографический мониторинг в настоящее время является «золотым стандартом» для оценки состояния плода и обязательной частью комплексного обследования беременных и рожениц. Выслушивание сердцебиения плода в акушерскую практику ввел Мауер, который в 1818 г. сообщил, что «прикладывая ухо к животу беременной женщины незадолго перед родами, с уверенностью можно узнать, жив плод или нет». В 1906 г. была опубликована первая статья, в которой сообщалось о возможности регистрации электрокардиограммы плода с помощью как абдоминального, так и влагалищного электродов. Этот метод имел существенный недостаток, поскольку позволял регистрировать только желудочковый комплекс плода, в то время как остальные элементы электрокардиограммы не определялись. В начале 1960-х гг. Л.С. Персианинов и сотрудники показали, что метод электрокардиографии может применяться для выявления нарушений сердечного ритма плода, а также диагностики острой гипоксии во время родов.

Кардиотокография (КТГ) является методом оценки состояния плода в родах путем регистрации частоты сердечных сокращений и их изменений в зависимости от наличия схватки, состояния матери, действия внешних факторов или активности самого плода. Однако КТГ обладает недостаточной специфичностью относительно диагностики острой гипоксии плода. Этот метод предоставляет надежную информацию о насыщении крови плода кислородом в том случае, если гипоксия плода отсутствует, однако патологический характер кривой не всегда указывает на гипоксию [1, 2]. Длительный мониторинг может приводить к повышению частоты оперативного родоразрешения без снижения уровня перинатальной смертности [3], что иногда требует применения дополнительных методов диагностики состояния плода. Это позволяет повысить частоту благоприятных исходов, снижая риск неоправданного оперативного родоразрешения [4–6].

ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ КТГ

В зависимости от наличия факторов риска может быть использована периодическая или непрерывная регистрация КТГ. Периодическую применяют у здоровых женщин при отсутствии факторов риска нарушений состояния плода. Список факторов риска, при которых рекомендуется непрерывная запись КТГ, включает, но не ограничивается следующими [7]: исходные нарушения состояния плода по данным антенатальной кардиотокографии, многоплодная беременность, тазовое предлежание плода, запоздалые или преждевременные роды, рубец на матке, сахарный диабет, в том числе гестационный, изосенсибилизация по резус-фактору или системе АВ0, родостимуляция окситоцином, проведение обезболивания в родах, преэклампсия, много- или маловодие, задержка роста плода, нарушение кровотока в системе «мать – плацента – плод», аномалии родовой деятельности, в том числе затяжные роды, гипертермия в родах, мекониальная

окраска околоплодных вод, сомнительные результаты аускультации сердечного ритма плода.

Начинать запись КТГ рекомендуется после поступления роженицы в родильное отделение для оценки исходного состояния плода. Запись кардиотокографических кривых традиционно считалось целесообразным проводить не ранее чем с 32-й недели беременности. К этому времени уже формируется миокардиальный рефлекс, который отражает функциональные возможности центральной нервной, мышечной и сердечно-сосудистой систем. Кроме того, к этому сроку более отчетливой становится смена циклов активности плода, отражающая его поведенческие реакции, обусловленные созреванием нервной системы. Средняя продолжительность активного состояния составляет 50–60 мин, а периода «покоя» в среднем – 20–30 мин. При записи КТГ следует учитывать, что продолжительность периода спокойного состояния плода может достигать 50 мин.

Запись КТГ можно проводить и с 23-й недели беременности, однако необходимо помнить, что интерпретацию в эти сроки следует проводить с учетом характерных особенностей, таких как высокий базальный уровень частоты сердечных сокращений (верхняя граница нормы), низкая вариабельность, отсутствие акцелераций или их низкая амплитуда – 10 уд/мин, частые децелерации, которые в сроке до 25–26 недель при отсутствии других признаков неблагополучия не являются убедительным предиктором гипоксии. Кроме того, с увеличением срока беременности снижается количество децелераций, вариабельность устанавливается в пределах нормальных значений и увеличивается частота акцелераций, хотя до 28 недель их амплитуда по-прежнему низкая. Между 28-й и 32-й неделями беременности, по мере созревания нервной и сердечно-сосудистой системы базальная частота сердечных сокращений устанавливается в пределах нормальных значений. После 30 недель вариабельность выше 5 уд/мин сочетается с появлением цикличности, децелерации значительно уменьшаются по частоте, продолжительности и исчезают. Как отмечалось выше, после 32–33-й недель беременности степень зрелости регуляторных механизмов сердечного ритма плода практически соответствует таковому у доношенного плода.

РЕГИСТРАЦИЯ КТГ

Говоря о времени начала регистрации КТГ и продолжительность ее записи, следует отметить, что всем пациенткам после 23 недель беременности, поступающим со схватками, излитием околоплодных вод или осложнениями данной беременности, требующим наблюдения в условиях палаты интенсивной терапии или родильного отделения, необходима регистрация КТГ в течение временного интервала, необходимого для формирования четкого представления о характере КТГ и состоянии плода. Если на кардиотокографической кривой имеются отчетливые признаки реактивного состояния плода (нормальная кардиотограмма), то продолжительность записи может составлять 20–30 мин. При отсутствии убедительных признаков

нормального состояния плода запись должна быть продолжена до 40–60 мин для исключения ошибки, связанной с периодом спокойного состояния плода (сна).

С началом регистрации КТГ необходимо определить пульс роженицы для подтверждения регистрации сердечных сокращений плода, а не пульса женщины. Данную процедуру следует выполнять при возобновлении записи КТГ, регистрации урежений сердечных сокращений плода или сомнений в достоверности записи. Пульс пациентки необходимо отмечать на пленке КТГ. При этом желательно использование пальцевого пульсоксиметрического датчика или специального комбинированного токографического датчика, регистрирующего частоту сердечных сокращений (ЧСС) матери на кардиотокографической ленте рядом с ЧСС плода.

Для правильной интерпретации кардиотокографических характеристик всегда следует использовать оба датчика (ультразвуковой тахографический и электро-механический токографический). С началом первого периода родов при отсутствии осложнений у здоровых женщин без исходных факторов риска нарушений состояния плода КТГ-контроль в активную фазу родов осуществляют минимум в течение 20 мин каждый второй час. В промежутках между регистрацией КТГ частоту сердечных сокращений плода следует выслушивать стетоскопом каждые 15–30 мин в течение 30–60 с. Дополнительно регистрацию КТГ следует производить при спонтанном отхождении околоплодных вод, после проведения амниотомии, перед началом и после применения эпидуральной анестезии, в том числе при каждом последующем введении анестетика. При открытии шейки матки, близком к полному, рекомендуется перейти на непрерывную регистрацию.

С началом второго периода родов регистрацию КТГ следует производить непрерывно. В редких случаях, когда при нормальном течении родов и исходно реактивном характере кардиотокографической кривой ожидается короткий период изгнания (около 10 мин), возможен аускультативный контроль ЧСС плода стетоскопом после каждой схватки-потуги. При наличии исходных факторов риска (см. выше), присоединении осложнений (гипогликемия, гипертензия, меконияльная примесь в околоплодных водах и др.) или отклонений от нормального течения родов необходимо использовать непрерывную регистрацию КТГ.

Положение женщины при записи КТГ также имеет важное значение. Положение «лежа на спине» может привести к синдрому аорто-кавальной компрессии в результате сдавления нижней полой вены беременной маткой, что сопровождается снижением венозного возврата с рефлекторным учащением частоты сердечных сокращений для поддержания минутного объема сердца. На следующем этапе развивается периферический вазоспазм с централизацией кровообращения, увеличением постнагрузки, артериальной гипотензией и резким ухудшением маточно-плацентарного кровотока. В зависимости от срока беременности и анатомических особенностей аорто-кавальная компрессия может развиваться стремительно или постепенно. В связи с этим не реко-

мендуется использовать длительный мониторинг в данной позиции, предпочтительным является положение лежа на боку, полуполулежа, сидя или даже стоя. Использование беспроводных датчиков для регистрации сигнала КТГ является предпочтительным, поскольку обеспечивает свободное положение женщины, не ограничивая ее перемещение, и повышает удовлетворенность пациентки.

МОНИТОРИНГ ЧСС

В процессе записи КТГ возможно использовать наружный и внутренний мониторинг ЧСС плода. Наружный кардиографический датчик фиксируется на передней брюшной стенке в области наилучшего выслушивания сердечных тонов плода, а наружный тензометрический датчик, который используется для записи сократительной деятельности матки – в области ее дна. Регистрирующийся кардиографический сигнал требует модуляции и автокорреляции для обеспечения хорошего качества записи [8]. Недостатки наружного мониторинга – возможность потери сигнала, регистрация ЧСС матери от ее брюшной аорты, наличие аритмии у плода, а также появление артефактов (двойной счет или полусчет во втором периоде родов), что приводит к нежелательным ошибкам при анализе результатов [9]. Если приемлемый уровень записи не может быть получен или у плода диагностирована аритмия, то следует использовать внутренний мониторинг.

Внутренний мониторинг проводят с использованием разработанного в конце 1960-х годов скальп-электрода, накладываемого на кожу предлежащей головки плода. Метод основан на принципе регистрации электрокардиограммы и имеет важное преимущество – предоставляет матери большую свободу движений. При этом фетальный монитор оценивает временные интервалы между последовательными сердечными сокращениями, идентифицируя R-волны комплекса QRS электрокардиограммы плода. Использование этого метода позволяет проводить более точную оценку интервалов между сердечными циклами, однако с экономической точки зрения он является менее эффективным, поскольку требует использование одноразового электрода [10]. Внутренний мониторинг требует вскрытия плодного пузыря и может быть использован при открытии маточного зева три и более сантиметров. Противопоказаниями для внутреннего мониторинга являются состояния, связанные с риском вертикальной передачи инфекций, и гематологические нарушения у плода [11]. Следует отметить, что проведенные исследования не выявили различий в перинатальных исходах при применении не прямой КТГ или прямой ЭКГ плода [10].

Мониторинг сокращений матки следует проводить с использованием токографического датчика, который оценивает повышение напряжения миометрия, измеряемое через переднюю брюшную стенку. Неправильное расположение датчика, недостаточное натяжение фиксирующего ремня, избыточная масса тела могут привести к неправильной регистрации сокращений матки. С помощью токографии оценивается частота сокращений матки в 10-минутном интервале. При анализе данных следует

помнить, что данная методика не дает информации о силе схватки, ее болезненности или продолжительности, а также о величине базального тонуса. Проводить анализ КТГ без регистрации маточных сокращений невозможно, поскольку не представляется возможным установить связь изменений ЧСС (акцелерация, децелерация) с сокращениями матки. Следовательно, необходимо одновременное использование доплеровского и токографического датчиков для интерпретации результатов КТГ [12].

Одновременный мониторинг ЧСС матери и плода необходимо проводить в тех случаях, когда имеются показания со стороны роженицы. Следует учитывать, что при гипертермии, во время схватки или потуги происходит ускорение ЧСС женщины, которое может симулировать ЧСС плода. Напротив, при аритмии у плода его ЧСС может приближаться к материнской [13]. Для мониторинга ЧСС матери используют электрокардиографию или пульсоксиметрию. Существуют модели комбинированных датчиков, позволяющие одновременно регистрировать сократительную активность матки и материнскую ЧСС без использования дополнительного оборудования [13].

При регистрации КТГ на ленте особое внимание следует уделять скорости лентопотяжки, которая обычно составляют 1, 2 или 3 см/мин. Использование скорости 1 см/мин является наиболее приемлемым, поскольку обеспечивает хорошую детализацию записи в масштабе 1:1 (на 1 минуту времени приходится 1 см пленки), что важно для клинического анализа и кратно сокращает количество используемой термобумаги. Использование больших скоростей улучшает детализацию КТГ, но не результат ее интерпретации. Вертикальная шкала используется для регистрации амплитуды частоты сердечных сокращений плода в зависимости от типа и настройки прибора составляет 20 или 30 уд/см. Информация о скорости лентопотяжки и амплитуде всегда доступна для анализа в корне пленки. При отсутствии этой информации возможна ошибочная интерпретация результатов КТГ.

Учитывая, что КТГ является юридическим документом, на всех пленках КТГ должны быть указаны фамилия и инициалы пациента, номер истории родов, дата и время начала и окончания записи, скорость лентопотяжки. Также необходимо регистрировать материнское ЧСС, если регистрация не поддерживается аппаратом, то указывать каждые 15–30 мин на пленке. Кроме того, необходимо отражать в режиме реального времени введение лекарственных препаратов, проведение влагалищного исследования, проведение обезболивания, а при изменении характера записи – положение женщины, которое могло спровоцировать данную ситуацию [14].

Выбор классификации КТГ является основополагающим, поскольку от ее критериев зависит дальнейшая тактика. Несмотря на существование множества классификаций КТГ, на сегодняшний день отсутствует единое мнение относительно ее интерпретации, поскольку в разных медицинских сообществах имеют место отличающиеся подходы к определению типа кардиотокограммы. В современном акушерстве наиболее часто используются следующие классификации КТГ: Американского общества аку-

шеров-гинекологов (ACOG) [15], Королевского колледжа акушеров-гинекологов (RCOG)¹ и Всемирной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) [16]. Все три классификации КТГ объединяет разделение КТГ-кривых на нормальный тип, сомнительный и патологический. Интерпретации мониторинговых кривых во время беременности, проведенные различными исследователями, показали, что расхождения при анализе варьируют от 37 до 75%, а различие в трактовке результатов при первой и второй расшифровке тем же экспертом достигает 28%². При анализе сомнительных кривых расхождения достигали 60%, а общая частота ошибочного диагноза – до 75% [17].

В связи с этим в 2015 г. Всемирной федерацией акушерства и гинекологии была усовершенствована классификация КТГ. Анализ данной классификации КТГ начинается с базовых определений (базальная линия, вариабельность, акцелерации, децелерации и маточные сокращения), на основе этого анализа кардиотокографическую кривую относят к одному из трех типов в соответствии с классификацией. Анализ КТГ следует начинать с определения базальной частоты сердечных сокращений.

Базальная частота – средний уровень ЧСС на горизонтальных участках КТГ-кривой с наименее выраженными колебаниями. Базальная частота рассчитывается за 10-минутный период, выражается в уд/мин [18]. Прямая базальной линии проводится на среднем уровне горизонтальных невысоких осцилляций, в отсутствие маточных сокращений и шевелений плода, при амплитуде колебаний осцилляций ниже 15 уд/мин не менее 2 мин [19]. Нормальная базальная ЧСС составляет от 110 до 160 уд/мин. Эпидуральная аналгезия может сопровождаться повышением температуры тела роженицы и, следовательно, тахикардией у плода [20]. Другие частые причины тахикардии: введение бета-адреномиметиков (сальбутамол, тербуталин, ритодрин, гексопреналин, фенотерол) [21], м-холинолитиков (атропин, скополамин), нарушение сердечного ритма у плода (суправентрикулярная тахикардия или трепетание предсердий).

Брадикардия – базальная ЧСС ниже 110 уд/мин в промежутке времени более 10 мин. Материнская гипотермия, введение бета-блокаторов и нарушение ритма у плода (атрио-вентрикулярная блокада) – частые причины брадикардии у плода [22].

Вариабельность – это колебания ЧСС плода в минутном отрезке времени, определяемые изменением амплитуды осцилляций (разница между самым высоким и низким пиком – ширина полосы). **Нормальная вариабельность** – амплитуда 5–25 уд/мин. **Сниженная вариабельность** – снижение амплитуды ниже 5 уд/мин в промежутке времени более 50 мин [23] или децелерации с потерей внутренней вариабельности более 3 минут [24]. **Повышенная вариабельность** (сальтаторный ритм) – амплитуда превышает 25 уд/мин в промежутке времени более 30 минут. Патология сальтаторного ритма не полностью изучена, но он может быть связан с повторяю-

¹ NICE. Intrapartum care for healthy women and babies. Clinical guideline. 2017.

² Цидвинцева Л.Н. Определение информативности автоматизированной КТГ в оценке состояния плода во время родов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.01. 2007. 27 с.

щимися децелерациями, когда гипоксия/ацидоз развиваются очень быстро или вызваны нестабильностью автономной вегетативной системы плода.

Акцелерации – резкое увеличение (начало пика менее 30 с) ЧСС плода на 15 уд/мин и более, в течение 15 с и более, продолжительность не больше 10 мин. Запись акцелераций, совпадающих с сокращениями матки, особенно во втором периоде родов, наиболее вероятно указывает на запись сердечного ритма женщины, так как у плода в этот момент более характерно снижение ЧСС [9].

Децелерации – снижение ЧСС плода на 15 уд/мин и более, в течение 15 с и более, продолжительностью не больше 10 мин. Подразделяются на ранние, переменные и поздние. Децелерации делятся в зависимости от взаимосвязи со схваткой и времени возникновения на ранние, поздние или переменные, от количества – на повторные (более 50% маточных сокращений) или неповторные.

Ранние децелерации – это одинаковые по размеру и форме урежения сердечбиения плода, начало и окончание которых совпадают с сокращениями матки. Они возникают конце 1-го, начале 2-го периодов родов, связаны со сдавлением головки плода во время схватки. Ранние децелерации не указывают на гипоксию/ацидоз плода [25].

Переменные децелерации (V-образные) – децелерации различного размера, формы и отношения к сокращению матки, которые проявляются быстрым падением (начало пика менее 30 с) и быстрым восстановлением до базальной линии, с хорошей переменностью вне децелерации. Хорошая переменность между децелерациями говорит о восстановлении оксигенации плода [16]. Переменные децелерации редко связаны с выраженной степенью гипоксии/ацидоза плода, если не развивается U-образный компонент, нет снижения переменности в пределах децелерации и/или их продолжительность превышает 3 мин (продолжительные децелерации) [26, 27].

Поздние децелерации (U-образные, с/без снижения переменности) – децелерации с постепенным началом и/или постепенным возвращением к базальной линии (между началом и пиком или пиком и окончанием децелерации проходит более 30 с) с/без снижения переменности в пределах децелерации. Характерным признаком поздней децелерации является ее начало не ранее 20 с от начала схватки. Поздние децелерации возникают в результате снижения маточно-плацентарного кровотока, низкие концентрации кислорода активируют хеморецепторы дуги аорты, вследствие чего повышается парасимпатическая активность и активность блуждающего нерва. Если вне схватки не происходит восстановления оксигенации крови, развивается ишемия миокарда и стимуляция блуждающего нерва. На КТГ это проявляется снижением переменности и тахикардией [1].

Продолжительные децелерации – децелерации продолжительностью более 3 мин. Причина продолжительных децелераций – снижение доставки кислорода от плаценты к плоду. Продолжительным децелерациям зачастую предшествуют переменные децелерации. Децелерации более 5 мин, с базальной частотой <80 уд/мин и

сниженной переменностью в пределах децелерации связаны с острой гипоксией/ацидозом и требуют экстренного родоразрешения [28]. Также встречаются повторные децелерации – сочетающиеся с более чем 50% маточных сокращений [29].

Синусоидальный тип КТГ-кривой – регулярный, гладкий, волнистый сигнал, напоминающий синусоидную волну, амплитудой 5–15 уд/мин и частотой 3–5 циклов в минуту, продолжительностью более 30 мин и отсутствием акцелераций. Синусоидальный тип связан с тяжелой анемией у плода, отслойкой плаценты, фето-фетальным трансфузионным синдромом при двойне или разрывом vasa praevia [30]. Он также встречается при острой гипоксии плода, инфекционных поражениях, пороках развития сердца плода, гидроцефалии и гастрошизиса.

В зависимости от изменений функционального состояния нервной системы плода выделяют особенности кардиотокографических кривых: глубокий сон, активный сон, активное бодрствование. Глубокий сон (без движения глаз) характеризуется стабильной базальной частотой, очень редкими невыраженными акцелерациями и пограничной переменностью. Глубокий сон может длиться до 50 мин [31]. Для активного сна (сопровождается быстрыми движениями глаз), который является наиболее частым поведенческим состоянием плода, характерно умеренное количество акцелераций на фоне нормальной переменности. Самым редким проявлением функционального состояния плода является активное бодрствование, при котором количество акцелераций значительно увеличено, что иногда затрудняет определение базальной частоты [29]. Переходы между разными поведенческими состояниями становятся заметнее после 32–34 недель беременности, по мере созревания нервной системы [1].

Регистрация сократительной активности матки или **токография** – вторая линия на ленте КТГ. Токографическая линия описывает сократительную активность матки. Общая продолжительность схватки обычно составляет от 45 до 120 с. С помощью токографии оценивается только частота сокращений в интервале времени, но не их сила, поэтому по амплитуде изменения сигнала нельзя оценивать степень сокращения маточной стенки. Увеличение частоты и продолжительности сокращений может быть причиной изменений ЧСС плода. **Тахисистолия** – это чрезмерно активная родовая деятельность, когда частота сокращений превышает 5 сокращений за 10 мин – в двух последовательных 10-минутных периодах или усредненная (за 30 мин).

Учитывая недостаточную эффективность кардиотокографии в снижении перинатальной смертности, а также значительную разнородность и противоречия существующих классификаций КТГ, в 2013–2015 гг. интернациональная группа исследователей в рамках FIGO разработала новую классификацию [16]. Разработанная классификация КТГ FIGO (2015) опирается на анализ достаточно четко определяемых показателей. В ней уменьшено число оцениваемых параметров и ужесточены критерии патологического типа КТГ, что должно снизить частоту ложноположительных диагнозов дистресса плода в родах. По данным

критериям все КТГ-кривые можно разделить на три типа: нормальная, сомнительная и патологическая.

Нормальный тип КТГ характеризуется базальным ритмом 110–160 уд/мин, вариабельностью 5–25 уд/мин, отсутствием повторных децелераций.

Сомнительный тип характеризуется отсутствием хотя бы одной из характеристик нормального типа кривой, но также отсутствием патологических.

Патологический тип характеризуется базальным ритмом <100 уд/мин, снижением вариабельности >50 мин и/или повышением вариабельности >30 мин и/или синусоидальным ритмом >30 мин, повторными поздними или пролонгированными децелерациями >30 мин или 20 мин, если снижена вариабельность, или наличием одной пролонгированной децелерации >5 мин.

На начальном этапе при «прочтении» кардиотокографической кривой необходимо провести ее оценку по пяти показателям (базальная частота, вариабельность, акцелерации, децелерации и сокращения матки). Полученный результат следует соотнести с критериями, позволяющими классифицировать ее как нормальный, сомнительный или патологический тип. Тактика ведения зависит от типа кардиотокографической кривой. Во время родов повторная оценка записи должна проводиться не реже одного раза в 30 мин.

Следует учитывать, что интерпретацию кардиотокографических кривых следует осуществлять в комплексе с клинической оценкой таких факторов, как срок беременности, положение матери, показатели состояния ее гемодинамики, температура тела, особенности течения беременности, родов, проведенное медикаментозное лечение и др. Сложно интерпретируемая КТГ подлежит оценке ответственным врачом родильного отделения.

При выявлении сомнительного или патологического типа кардиотокографической кривой в родах на первом этапе необходимо оценить клиническую ситуацию для выяснения возможной причины и попытаться ее устранить. С этой целью необходимо прекратить родостимуляцию (если она проводится), оценить общее состояние матери (жалобы, общее обследование, температура тела, пульс, давление и др.), провести специальное акушерское обследование, включая влагалищное, оценить характер родовой деятельности, положение плода, характер выделений из половых путей. Учитывая выраженность нарушений ЧСС плода, следует вызвать помощь, проинформировать ответственного дежурного врача и отдать команду персоналу о подготовке к срочному родоразрешению (при патологическом типе КТГ).

Одновременно следует предпринять меры по стабилизации состояния плода: инфузионная терапия; коррекция выявленных причин нарушения состояния плода, например токолитическая терапия при тахисистолии (2 мл гексопреналина + 8 мл физиологического раствора); нормализация уровня АД при гипотензии или гипертензии; позиционная терапия для исключения сдавления пуповины или аорто-кавальной компрессии. Во втором периоде родов целесообразно прекратить на время потуги для восстановления кислородного питания плода и др.

Мероприятия первого этапа для более легкого запоминания можно представить в виде термина «**ПОМОГИ**»:

■ **Причина/поворот** – выяснить причину нарушения состояния плода, повернуть женщину в положение «на бок» для исключения сдавления пуповины или аорто-кавальной компрессии;

■ **Окситоцин** – отключить родостимуляцию;

■ **Мать** – оценить общее состояние матери, провести специальное акушерское обследование, оценить характер родовой деятельности, положение плода, характер выделений из половых путей;

■ **Ответственность** – проинформировать ответственного дежурного врача и отдать команду персоналу о подготовке к срочному родоразрешению;

■ **Гипо-/гипертензия** – нормализация уровня АД при гипотензии или гипертензии;

■ **Инфузия/исключение потуг** – инфузия солевых растворов, гинипрала (острый токолиз), временное исключение потуг во 2-м периоде.

На втором этапе или при выявлении некорректируемых причин (например, выпадение петли пуповины, преждевременная отслойка плаценты, угроза разрыва матки и др.), а также при отсутствии эффекта проводимой терапии или при наличии быстро прогрессирующих нарушений патологического типа КТГ показано экстренное родоразрешение. Метод родоразрешения определяется клинической ситуацией. Интервал времени от принятия решения до родоразрешения также зависит от выраженности нарушений и клинической ситуации и обычно колеблется от незамедлительного до 20–30 мин. Также в зависимости от клинической ситуации и прогноза дальнейшего течения родов (отягощенный анамнез, затяжные роды со слабостью родовой деятельности, анатомическое сужение таза и др.) вопрос о родоразрешении может быть рассмотрен при отсутствии выраженных нарушений (при сомнительном или начальных, не прогрессирующих проявлениях патологического типа КТГ). При отсутствии клинических факторов, определяющих показания к экстренному родоразрешению, при сомнительном типе КТГ или начальных, не прогрессирующих проявлениях патологического типа КТГ, после осуществления мероприятий первого этапа и при отсутствии улучшения показателей возможно применение пробы скальп-лактата [11] для уточнения состояния плода и выбора дальнейшей тактики ведения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, несмотря на широкую распространенность применения КТГ в акушерской практике, остается ряд нерешенных вопросов. Каждый из описанных методов фетального мониторинга не обеспечивает в отдельности адекватной оценки состояния плода в родах, что диктует необходимость дальнейшего изучения и развития новых методов фетального мониторинга.



Поступила / Received 05.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 19.02.2020
Принята в печать / Accepted 02.03.2020

- Martin A. Rythme cardiaque fœtal pendant le travail: définitions et interprétation Fetal heart rate during labour. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37(1):34–45. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.11.009.
- Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M.L., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Systematic Review*. 2015;(9):CD007863. doi: 10.1002/14651858.CD007863.pub4.
- Carbonne B., Nguyen A. Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37(Suppl 1):S65–71. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.11.012.
- Демидов В.Н., Воронкова М.А., Вахтеркина К.Г., Демидов А.В. Новые диагностические возможности антенатального фетального монитора отечественного производства. *Акушерство и гинекология*. 2018;(8):143–150. doi: 10.18565/aig.2018.8.143-150.
- Еремина О.В., Долгушина Н.В., Баев О.Р. Клинико-экономическая эффективность прямой электрокардиографии с ST-анализом в оценке состояния плода. *Акушерство и гинекология*. 2016;(4):49–55. doi: 10.18565/aig.2016.4.49-55
- Еремина О.В., Баев О.Р., Приходько А.М., Шифман Е.М. Использование комбинации кардиотокографии и автоматического анализа сегмента ST электрокардиограммы плода для мониторинга его состояния в родах. *Акушерство и гинекология*. 2014;(11):49–56. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Ispolzovanie-kombinacii-kardiotokografii-i-avtomaticheskogo-analiza-segmenta-ST-elektrokardiogrammy-ploda-dlya-monitoringa-ego-sostoyaniya-v-rodah.html>.
- Crovetto F., Fumagalli M., De Carli A., Baffero G.M., Nozza S., Dessimone F. et al. Obstetric risk factors for poor neonatal adaptation at birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(18):2429–2435. doi: 10.1080/14767058.2017.1344635.
- Ashwal E., Shinar S., Aviram A., Orbach S., Yogev Y., Hirsch L. A novel modality for intrapartum fetal heart rate monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(6):889–895. doi: 10.1080/14767058.2017.1395010.
- Nurani R., Chandharan E., Lowe V., Ugwumadu A., Arulkumaran S. Misidentification of maternal heart rate as fetal on cardiotocography during the second stage of labor: the role of the fetal electrocardiograph. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(12):1428–1432. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01511.x.
- Neilson J.P. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Systematic Review*. 2015;(12):CD000116. doi: 10.1002/14651858.CD000116.pub5.
- East C.E., Kane S.C., Davey M.A., Kamlin C.O., Brennecke S.P., Flamingo Study Group. Protocol for a randomised controlled trial of fetal scalp blood lactate measurement to reduce caesarean sections during labour: the Flamingo trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:285. doi: 10.1186/s12884-015-0709-7.
- Bakker P.C.A.M., Van Rijswijk S., Van Rijswijk S., van Geijn H.P. Uterine activity monitoring during labor. *J Perinat Med*. 2007;35(6):468–477. doi: 10.1515/JPM.2007.116.
- Kisilevsky B.S., Brown C.A. Comparison of fetal and maternal heart rate measures using electrocardiographic and cardiotocographic methods. *Infant Behav Dev*. 2016;42:142–151. doi: 10.1016/j.infbeh.2015.12.004.
- Nunes I., Ayres-de-Campos D., Figueiredo C., Bernardes J. An overview of central fetal monitoring systems in labour. *J Perinat Med*. 2013;41(1):93–99. doi: 10.1515/jpm-2012-0067.
- Macones G.A., Hankins G.D., Spong C.Y., Hauth J., Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *J Obstet Gynecol neonatal Nurs JOGNN*. 2008;37(5):510–515. doi: 10.1111/j.1552-6909.2008.00284.x.
- Ayres-de-Campos D., Spong C.Y., Chandharan E., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: *Cardiotocography. Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(1):13–24. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
- Reinhard J., Hayes-Gill B.R., Yi Q., Hatzmann H., Schiermeier S. Comparison of non-invasive fetal electrocardiogram to Doppler cardiotocogram during the 1st stage of labor. *J Perinat Med*. 2010;38(2):179–185. doi: 10.1515/JPM.2010.025.
- Georgoulas G., Karvelis P., Spilka J., Chudáček V., Stylios C.D., Lhotská L. Investigating pH based evaluation of fetal heart rate (FHR) recordings. *Health Technol (Berl)*. 2017;7(2):241–254. doi: 10.1007/s12553-017-0201-7.
- Ayres-de-Campos D., Bernardes J. Comparison of fetal heart rate baseline estimation by SisPorto 2.01 and a consensus of clinicians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117(2):174–178. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.03.013.
- Sharpe E.E., Arendt K.W. Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(2):365–374. doi: 10.1097/GRF.0000000000000270.
- Neilson J.P., West H.M., Dowsell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(2):CD004352. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
- Mann D.G., Nassr A.A., Whitehead W.E., Espinoza J., Belfort M.A., Shamshirsaz A.A. Fetal bradycardia associated with maternal hypothermia after fetoscopic repair of neural tube defect. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(3):411–412. doi: 10.1002/uog.17501.
- Suwanrath C., Suntharasaj T. Sleep-wake cycles in normal fetuses. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(3):449–454. doi: 10.1007/s00404-009-1111-3.
- Hamilton E., Warrick P., O'Keefe D. Variable decelerations: do size and shape matter? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):648–653. doi: 10.3109/14767058.2011.594118.
- Boruto F., Comparetto C., Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: Role of foetal lactate. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(1):17–22. doi: 10.1007/s00404-007-0531-1.
- Lyndon A., Ali L.U. (eds). *Fetal Heart Monitoring Principles and Practices*. 4th ed. IA: Kendall Hunt Pub Co; 2009. 335 p. Available at: <https://www.abebooks.com/Fetal-Heart-Monitoring-Principles-Practices-4th/11797158341/bd>.
- Holzmann M., Wretler S., Cnattingius S., Nordström L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med*. 2015;43(4):473–479. doi: 10.1515/jpm-2014-0105.
- Takano Y., Furukawa S., Ohashi M., Michikata K., Sameshima H., Ikenoue T. Fetal heart rate patterns related to neonatal brain damage and neonatal death in placental abruption. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):61–66. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01945.x.
- Cahill A.G., Roehl K.A., Odibo A.O., Macones G.A. Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):206.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.046.
- Strasser S.M., Kwee A., Visser G.H.A. Spontaneous tachysystole as sign of serious perinatal conditions. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(7):736–741. doi: 10.3109/14767050903300951.
- Chandharan E. *Handbook of CTG Interpretation*. Cambridge University Press; 2017. doi: 10.1017/9781316161715.

References

- Martin A. Rythme cardiaque fœtal pendant le travail: définitions et interprétation Fetal heart rate during labour. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37(1):34–45. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.11.009.
- Grivell R.M., Alfirevic Z., Gyte G.M.L., Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Systematic Review*. 2015;(9):CD007863. doi: 10.1002/14651858.CD007863.pub4.
- Carbonne B., Nguyen A. Fetal scalp blood sampling for pH and lactate measurement during labour. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2008;37(Suppl 1):S65–71. doi: 10.1016/j.jgyn.2007.11.012.
- Demidov V.N., Voronkova M.A., Vakhterkina K.G., Demidov A.V. New diagnostic capabilities of a Russian-made antenatal fetal monitor. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(8):143–150. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.8.143-150.
- Eremina O.V., Dolgushina N.V., Baev O.R. The clinical and economic efficiency of direct electrocardiography with ST-segment analysis in the evaluation of fetal status. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2016;(4):49–55. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2016.4.49-55.
- Eremina O.V., Bayev O.R., Prikhodko A.M., Shifman E.M. Cardiotocography used in combination with automatic ST segment analysis of the electrocardiogram of a fetus for its status monitoring during labor and delivery. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;(11):49–56. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Ispolzovanie-kombinacii-kardiotokografii-i-avtomaticheskogo-analiza-segmenta-ST-elektrokardiogrammy-ploda-dlya-monitoringa-ego-sostoyaniya-v-rodah.html>.
- Crovetto F., Fumagalli M., De Carli A., Baffero G.M., Nozza S., Dessimone F. et al. Obstetric risk factors for poor neonatal adaptation at birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(18):2429–2435. doi: 10.1080/14767058.2017.1344635.
- Ashwal E., Shinar S., Aviram A., Orbach S., Yogev Y., Hirsch L. A novel modality for intrapartum fetal heart rate monitoring. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(6):889–895. doi: 10.1080/14767058.2017.1395010.
- Nurani R., Chandharan E., Lowe V., Ugwumadu A., Arulkumaran S. Misidentification of maternal heart rate as fetal on cardiotocography during the second stage of labor: the role of the fetal electrocardiograph. *Acta Obstetrica Gynecologica Scandinavica*. 2012;91(12):1428–1432. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01511.x.
- Neilson J.P. Fetal electrocardiogram (ECG) for fetal monitoring during labour. *Cochrane Systematic Review*. 2015;(12):CD000116. doi: 10.1002/14651858.CD000116.pub5.
- East C.E., Kane S.C., Davey M.A., Kamlin C.O., Brennecke S.P., Flamingo Study Group. Protocol for a randomised controlled trial of fetal scalp blood lactate measurement to reduce caesarean sections during labour:

- the Flamingo trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:285. doi: 10.1186/s12884-015-0709-7.
12. Bakker P.C.A.M., Van Rijswijk S., Van Rijswijk S., van Geijn H.P. Uterine activity monitoring during labor. *J Perinat Med*. 2007;35(6):468–477. doi: 10.1515/jpm.2007.116.
 13. Kisilevsky B.S., Brown C.A. Comparison of fetal and maternal heart rate measures using electrocardiographic and cardiotocographic methods. *Infant Behav Dev*. 2016;42:142–151. doi: 10.1016/j.infbeh.2015.12.004.
 14. Nunes I., Ayres-de-Campos D., Figueiredo C., Bernardes J. An overview of central fetal monitoring systems in labour. *J Perinat Med*. 2013;41(1):93–99. doi: 10.1515/jpm-2012-0067.
 15. Macones G.A., Hankins G.D., Spong C.Y., Hauth J., Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *J Obstet Gynecol neonatal Nurs JOGNN*. 2008;37(5):510–515. doi: 10.1111/j.1552-6909.2008.00284.x.
 16. Ayres-de-Campos D., Spong C.Y., Chandraran E., FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: *Cardiotocography*. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(1):13–24. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.06.020.
 17. Reinhard J., Hayes-Gill B.R., Yi Q., Hatzmann H., Schiermeier S. Comparison of non-invasive fetal electrocardiogram to Doppler cardiotocogram during the 1st stage of labor. *J Perinat Med*. 2010;38(2):179–185. doi: 10.1515/JPM.2010.025.
 18. Georgoulas G., Karvelis P., Spilka J., Chudáček V., Stylios C.D., Lhotská L. Investigating pH based evaluation of fetal heart rate (FHR) recordings. *Health Technol (Berl)*. 2017;7(2):241–254. doi: 10.1007/s12553-017-0201-7.
 19. Ayres-de-Campos D., Bernardes J. Comparison of fetal heart rate baseline estimation by SisPorto 2.01 and a consensus of clinicians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;117(2):174–178. doi: 10.1016/j.ejogrb.2004.03.013.
 20. Sharpe E.E., Arendt K.W. Epidural Labor Analgesia and Maternal Fever. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(2):365–374. doi: 10.1097/GRF.0000000000000270.
 21. Neilson J.P., West H.M., Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(2):CD004352. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
 22. Mann D.G., Nassar A.A., Whitehead W.E., Espinoza J., Belfort M.A., Shamshirsaz A.A. Fetal bradycardia associated with maternal hypothermia after fetoscopic repair of neural tube defect. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(3):411–412. doi: 10.1002/uog.17501.
 23. Suwanrath C., Suntharasaj T. Sleep-wake cycles in normal fetuses. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(3):449–454. doi: 10.1007/s00404-009-1111-3.
 24. Hamilton E., Warrick P., O'Keeffe D. Variable decelerations: do size and shape matter? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(6):648–653. doi: 10.3109/14767058.2011.594118.
 25. Borruto F., Comparetto C., Treisser A. Prevention of cerebral palsy during labour: Role of foetal lactate. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(1):17–22. doi: 10.1007/s00404-007-0531-1.
 26. Lyndon A., Ali L.U. (eds.). *Fetal Heart Monitoring Principles and Practices*. 4th ed. IA: Kendall Hunt Pub Co; 2009. 335 p. Available at: <https://www.abebooks.com/Fetal-Heart-Monitoring-Principles-Practices-4th/11797158341/bd>.
 27. Holzmann M., Wretler S., Cnattingius S., Nordström L. Cardiotocography patterns and risk of intrapartum fetal acidemia. *J Perinat Med*. 2015;43(4):473–479. doi: 10.1515/jpm-2014-0105.
 28. Takano Y., Furukawa S., Ohashi M., Michikata K., Sameshima H., Ikenoue T. Fetal heart rate patterns related to neonatal brain damage and neonatal death in placental abruption. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(1):61–66. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01945.x.
 29. Cahill A.G., Roehl K.A., Odibo A.O., Macones G.A. Association and prediction of neonatal acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):206.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.046.
 30. Strasser S.M., Kwee A., Visser G.H.A. Spontaneous tachysystole as sign of serious perinatal conditions. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(7):736–741. doi: 10.3109/14767050903300951.
 31. Chandraran E. *Handbook of CTG Interpretation*. Cambridge University Press; 2017. doi: 10.1017/9781316161715.

Информация об авторах:

Приходько Андрей Михайлович, к.м.н., врач 1-го родильного отделения, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, научный сотрудник отдела инновационных технологий института акушерства, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: a_prikhodko@oparina4.ru

Романов Андрей Юрьевич, аспирант, специалист отдела наукометрии департамента организации научной деятельности, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: romanov1553@yandex.ru

Тысячный Олег Владимирович, к.м.н., научный сотрудник отдела инновационных технологий института акушерства, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: olti23@mail.ru

Гапаева Масара Денилбековна, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: m_gapaeva@oparina4.ru

Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: o_baev@oparina4.ru

Information about the authors:

Andrey M. Prikhodko, Cand. of Sci. (Med.), physician of the maternity department, assistant of the Department Obstetrics and Gynecology, Researcher of the Innovative Technologies Department of Obstetrics Institute, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: a_prikhodko@oparina4.ru

Andrey Yu. Romanov, postgraduate student, specialist of R&D Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: romanov1553@yandex.ru

Oleg V. Tsyachnyy, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Innovative Technologies Department of Obstetrics Institute, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: olti23@mail.ru

Masara D. Gapaeva, clinical resident, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: m_gapaeva@oparina4.ru

Oleg R. Baev, Dr. of Sci. (Med), professor, Head of maternity department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, p. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: o_baev@oparina4.ru

Взаимоотношение референтного и воспроизведенных препаратов на основе флуконазола

А.С. Духанин, ORCID: 0000-0003-2433-7727, e-mail: das03@rambler.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Резюме

В статье описаны основные правила выбора системного противогрибкового препарата из представленных на российском лекарственном рынке средств на основе флуконазола. Обсуждаются вопросы взаимозаменяемости воспроизведенных и оригинальных препаратов, исследования эквивалентности (фармацевтической, фармакокинетической), возможные методические трудности ее оценки. Приведены данные сравнительного анализа оригинального и генерических препаратов флуконазола. Сформулирован алгоритм рационального выбора препарата на примере флуконазола. Рассмотрено свойство препарата избирательно подавлять активность грибов рода *Candida*, не проявляя гепатотоксические свойства, а также вопросы взаимоотношения референтного и воспроизведенных препаратов на основе флуконазола.

В Федеральном законе «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 429-ФЗ (принят 22 декабря 2014 г., вступил в силу с 1 июля 2015 г.) в части, касающейся установления порядка определения взаимозаменяемости ЛП, указано: «Информация о взаимозаменяемости ЛП подлежит включению в Государственный реестр лекарственных средств с 1 января 2018 г.».

В законе раскрывается понятие взаимозаменяемого ЛП, под которым «понимается ЛП с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного ЛП, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения». При этом некоторые используемые до настоящего времени в законе определения претерпели изменения. Так, вместо термина «оригинальное лекарственное средство» с 1 июля 2015 г. используется термин «референтный ЛП», который определяется как ЛП, который впервые зарегистрирован в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических и клинических исследований, и который используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности воспроизведенного или биоаналогового ЛП. Тем не менее в тексте данной статьи пока используются привычные для нашего медицинского сообщества термины «оригинальный» и «генерический» ЛП.

Ключевые слова: флуконазол, вагинальный кандидоз, референтный лекарственный препарат, воспроизведенный препарат, биоэквивалентность; терапевтическая эквивалентность

Для цитирования: Духанин А.С. Взаимоотношение референтного и воспроизведенных препаратов на основе флуконазола. *Медицинский совет*. 2020;(3):98–104. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-98-104.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Correlation of reference and generic fluconazole-based drugs

Aleksandr S. Dukhanin, ORCID: 0000-0003-2433-7727, e-mail: das03@rambler.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article describes the basic rules for the selection of a systemic antifungal drug from the fluconazole-based preparations available on the Russian pharmaceutical market. Questions of interchangeability of generic and original drugs, research of equivalence (pharmaceutical, pharmacokinetic), possible methodological difficulties of its estimation are discussed. Data on comparative analysis of original and generic fluconazole drugs are presented.

The algorithm of rational choice of a drug on an example of fluconazole is formulated, property of a drug to suppress selectively activity of fungi of genus *Candida*, not showing hepatotoxic drugs, and also questions of correlation between reference and generic drugs on the basis of fluconazole is considered.

The Federal Law "On Amendments to the Federal Law "On Circulation of Medicines" No. 429-FZ (adopted on December 22, 2014 and entered into force on July 1, 2015) regarding the establishment of the procedure for determining the interchangeability of drugs, states: "Information on the interchangeability of drugs shall be included in the State Register of Medicines from January 1, 2018".

The law discloses the notion of interchangeable drugs, which "means a drug with proven therapeutic equivalence or bioequivalence regarding reference drugs, having equivalent qualitative formula and quantitative composition of active substances, formula and method of administration".

However, some definitions used so far in the law have been changed. Thus, instead of the term "original medicine" the term "reference drug" is used from July 1, 2015, which is defined as a medicine first registered in the Russian Federation, the quality, efficacy and safety of which has been proved based on the results of preclinical and clinical studies, and which is used to assess the bioequivalence or therapeutic equivalence, quality, efficacy and safety of generic or bioanalogue medicine.

However, this article still uses the terms "original" and "generic" drugs, which are familiar to our medical community.

Keywords: fluconazole, vaginal candidiasis, reference drug, generic drug, bioequivalence; therapeutic equivalence

For citation: Dukhanin A.S. Correlation of reference and reproduced fluconazole-based drugs. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):98–104. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-98-104.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличивающееся количество дженериков, связанное с утратой патентной защиты на оригинальные лекарственные препараты (ЛП), ставит практикующего врача перед выбором: назначить оригинальную или генерическую версию препарата, какой препарат из широкой линейки генериков предпочесть?

Перед тем как назначить генерический препарат, необходимо получить подтверждение его взаимозаменяемости, т.е. найти ответ на вопрос: «Какие есть свидетельства того, что генерический препарат обладает терапевтической эффективностью и безопасностью, сходными с оригинальным?»

Если препараты взаимозаменяемы, то с медицинской точки зрения они равнозначны, а дальнейший выбор уже основывается на цене, личных предпочтениях врача/пациента, личном опыте применения препаратов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Взаимодействие лекарственного препарата и организма пациента включает четыре последовательные стадии [1].

1. Первый, фармацевтический этап описывает процессы, связанные с доставкой и высвобождением из пероральной лекарственной формы действующего начала. Дефрагментация с последующим растворением капсулы/таблетки в желудочно-кишечном тракте и высвобождением антимикотика (АМ) задает кинетику высвобождения АМ:

- быстрое высвобождение АМ (IR, immediated release) в пределах 0,5–2 часов;
- замедленное/модифицированное высвобождение АМ (SR, sustained release) в течение 2–6 часов;
- лекарственные формы с контролируемым высвобождением (CR/XL, controlled release/extended release) сроком до 16–20 часов.

Твердые желатиновые капсулы, содержащие флуконазол (50 мг – 100 мг – 150 мг), характеризуются быстрым и полным растворением в пределах 1 ч.

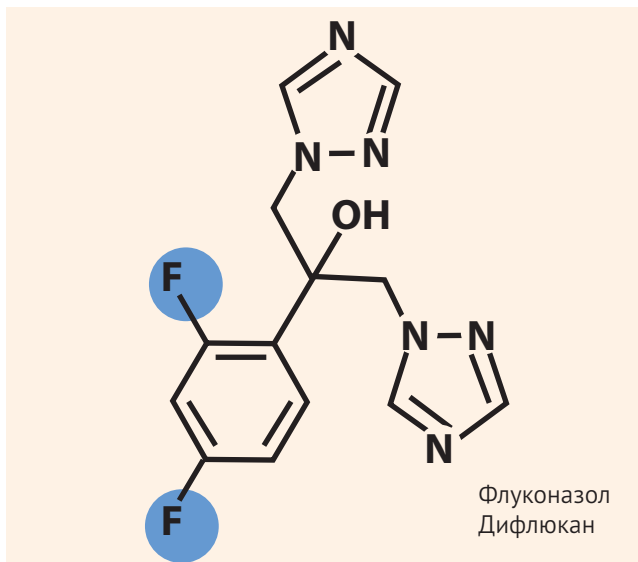
2. С появлением свободных/не связанных с лекарственной формой молекул флуконазола начинается второй, фармакокинетический этап действия препарата. Он описывается процессами всасывания/адсорбции, поступления в системный кровоток, распределения, метаболизма и выведения из организма.

После приема внутрь флуконазол хорошо всасывается, его концентрация в плазме крови (и системная биодоступность) превышает 90% от таковых при внутривенном введении. Объем распределения приближается к общему содержанию воды в организме, то есть флуконазол легко проходит через гистогематические барьеры и хорошо проникает во все жидкости организма [2]. Концентрация флуконазола во влажной отделяемой и слизистой влажной сопоставима с плазменной концентрацией. Период полувыведения 30 ч, основной путь элиминации с мочой в неизменном виде (80–90%).

Высокая проникающая способность флуконазола основана на присутствии в его молекуле двух атомов фтора (рис. 1). Торговое название оригинального препарата флуконазола – Дифлюкан очень точно отражает специфическую химическую особенность антимикотика. Наличие в молекуле лекарственного вещества атома галогена (фтора, в меньшей степени хлора или брома) приводит к ее поляризации, задает пенетрирующие свойства.

● **Рисунок 1.** Химическая формула флуконазола

● **Figure 1.** Fluconazole chemical formula



3. Третий, фармакологический этап. Молекулы антимикотика находят и прочно связываются с мишенью действия азольных противогрибковых соединений – ферментом 14α-деметилазой, который участвует в превращении ланостерола в эргостерол, с последующим развитием фунгицидного эффекта. На чем основано свойство флуконазола избирательно подавлять активность грибов рода *Candida*, не проявляя гепатотоксические свойства? Селективность противогрибковых препаратов является важной их характеристикой. 14α-деметилаза относится к семейству ферментов цитохрома P-450, различные изоферменты которого присутствуют в гепатоцитах печени человека. Безопасность азольных противогрибковых препаратов напрямую зависит от избирательности их действия: способности подавлять активность 14α-деметилазы грибковой клетки и минимально затрагивать ферменты печеночного метаболизма. Флуконазол обладает самым выраженным селективным действием на *Candida* среди всех известных азолов, его индекс селективности максимален и составляет 545 (рис. 2). Индекс селективности рассчитывается как отношение концентрации антимикотика, при которой он связан на 50% с изоферментом CYP51 тканей человека (HsCYP51), к концентрации антимикотика, при которой оккупировано 50% 14α-деметилазы клетки

- **Рисунок 2.** Индекс селективности различных антимикотиков [3]
 ● **Figure 2.** Selectivity index of various antimycotics [3]

Противогрибковые препараты (азолы)	CaCYP51	HsCYP51	Разница в размерах K_d	
	K_d (нМ)	K_d (нМ)	$\Delta 60\text{HsCYP51/CaCYP51}$	HsCYP51/CaCYP51
Клотримазол	26 ± 6	65 ± 19	2,1	2,5
Флуконазол	56 ± 4	$30,500 \pm 7,700$	543	545
Итраконазол	19 ± 5	131 ± 13	4,8	6,9
Кетоконазол	12 ± 3	61 ± 17	3,5	5,1
Вориконазол	10 ± 2	$2,250 \pm 520$	229	224

гриба (CaCYP51) [3]. Таким образом, флуконазол в меньшей степени действует на изоферменты цитохрома P-450 в митохондриях и микросомах яичек, печени и надпочечников человека, что служит важным преимуществом флуконазола перед другими системными антимикотиками.

- 4. Четвертый, терапевтический этап** – ответ организма на фармакологическое действие лекарственного препарата. Включает клинические проявления лечебного действия (антимикотический эффект) и возможные побочные явления (головная боль, желудочно-кишечные расстройства и др.).

В контролируемых рандомизированных клинических исследованиях применения препарата Дифлюкан (флуконазол) однократно в дозе 150 мг при вагинальном кандидозе получены убедительные доказательства высокой эффективности и хорошей переносимости терапии.

ВОПРОСЫ ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ СИСТЕМНОГО ПРОТИВОГРИБКОВОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА: РЕФЕРЕНТНЫЙ ИЛИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ФЛУКОНАЗОЛА

Воспроизведенный препарат должен доказать свое полное сходство (эквивалентность) с оригинальным препаратом, повторяя все этапы взаимодействия с организмом, – исследования эквивалентности оригинального и воспроизведенного препарата.

Каждый зарегистрированный и допущенный к реализации воспроизведенный препарат должен соответствовать оригинальному/референтному препарату по следующим показателям: фармацевтическая эквивалентность; фармакокинетическая эквивалентность (ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

Фармацевтическая эквивалентность

Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентами, если они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют одинаковую лекарственную форму и способ введения (FDA, Оранжевая книга: одобренные лекарственные препараты с оценками терапевтической эквивалентности. 39-е издание, 2019 г.).

Однако фармацевтический эквивалент может отличаться от оригинала по таким характеристикам, как пространственная конфигурация, механизм выведения, по составу вспомогательных веществ, сроку хранения. Один из главных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности – тест на растворимость [4].

Фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность

Оценка биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) лекарственных средств – основной вид медико-биологического контроля воспроизведенных лекарственных средств (ЛС)¹.

Биоэквивалентность – это эквивалентность воспроизведенного ЛС оригинальному ЛС по фармакокинетическим параметрам, то есть биоэквивалентными признаются два препарата, если в равных экспериментальных условиях они обладают одинаковой степенью и скоростью всасывания, распределения и выведения из организма.

В то же время исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии.

Вопросы валидности данных при доказательстве биоэквивалентности [5, 6]

■ Исследование биоэквивалентности выполняется на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от таковой у больных [7].

■ При изучении биоэквивалентности изучается действие разовых доз препаратов, при регулярном применении параметры фармакокинетики, по крайней мере некоторых препаратов, могут существенно меняться [8].

■ При изучении биоэквивалентности далеко не всегда есть возможность определить метаболиты лекарственных препаратов, многие из которых могут обладать собственной фармакологической активностью [9].

¹ Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г.

■ При исследовании биоэквивалентности не учитывается наличие наполнителей и примесей, содержание которых может быть различным в оригинальном препарате и дженерике и которые могут определять некоторые побочные эффекты лекарственных препаратов [10, 11].

Какие условия необходимо соблюсти, чтобы получить качественный генерический препарат?

Каждое лекарственное средство состоит из 2 важных составляющих:

■ фармацевтическая субстанция (действующее/активное вещество), определяющая лечебное действие препарата;

■ вспомогательные вещества, отвечающие за стабильность препарата в процессе хранения и способствующие доставке активного лекарственного вещества к месту его непосредственного действия.

Действующее вещество воспроизведенного препарата должно быть идентично фармацевтической субстанции оригинального препарата, но при этом может отличаться процесс производства и состав вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, помимо стабильности, растворимости и других важных фармакологических характеристик, влияют также на частоту развития нежелательных лекарственных реакций, могут изменять профиль лекарственных взаимодействий и влиять на клиническую эффективность препарата. Вот почему важно сравнивать и оценивать состав и количество вспомогательных веществ в различных воспроизведенных препаратах в соответствии с фармакопеей и составом оригинальных препаратов.

Для реализации возможности создания качественно воспроизведенного препарата должны быть соблюдены 4 условия:

1. Простота химической природы действующего/активного вещества препарата – низкий молекулярный вес активной молекулы. Если активное вещество является по своей химической природе белком/полипептидом (факторы роста, цитокины), то оно относится к высокомолекулярным соединениям. Лекарственные препараты, содержащие высокомолекулярные активные ингредиенты, называются биологическими/биотехнологическими препаратами. Биопрепараты отличаются от низкомолекулярных лекарственных препаратов молекулярной массой,

иммуногенностью, структурными и физико-химическими свойствами (имеют сложную трехмерную структуру), их производство требует соблюдения особых технологических условий, обеспечивающих высокую степень чистоты активной субстанции.

Создание точных копий биопрепаратов при современных возможностях производства не представляется возможным. Воспроизведенные биопрепараты называются биоаналогами (biosimilar products), на которые не распространяются правила генерических препаратов. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) не гарантирует взаимозаменяемости лекарственных средств и аналогов в отличие от традиционных дженериков. К странам, в которых запрещена замена биологических лекарственных средств аналогами, относятся Франция, Испания, Германия. В Швеции, Италии, Бельгии замена биологических лекарственных средств аналогами не рекомендована.

Молекулярная масса низкомолекулярных лекарственных веществ не превышает 1000 Да (в среднем 300–500 Да), это активные компоненты большинства используемых в настоящее время лекарственных препаратов (табл.).

2. Простота фармакокинетики лекарственного вещества. Это повышает валидность данных по изучению эквивалентности оригинального/референтного и воспроизведенного препаратов. Если фармакокинетика активного вещества сложная, оценка биоэквивалентности представляет трудную задачу: биоэквивалентность не может быть определена по упрощенной схеме исследования (однократная доза – наблюдение в течение 24 ч). К факторам, определяющим сложность фармакокинетики, относятся: связывание с белками плазмы крови; наличие полиморфизма ферментов метаболизма (различных изоферментов цитохрома P-450, например 2C9, 2C19, 3A5); длительный (> 16 ч) период полувыведения; возможность аккумуляции в организме; большой объем распределения; возможность транспорта и механизмы проникновения через гематоэнцефалический барьер и другие гистогематические барьеры; наличие специфических транспортных белков в крови.

3. Сертификация вспомогательных компонентов и всех стадий производственного процесса. Выбор вспомогательного компонента определяется технологиче-

● **Таблица.** Сравнительная характеристика молекулярных масс «классических» и биологических лекарственных препаратов

● **Table.** Comparative characteristics of molecular masses of «classical» and biological preparations

Низкомолекулярные лекарственные вещества	Молекулярный вес, Да	Биологические/биотехнологические препараты	Молекулярный вес, Да
Ацетилсалициловая кислота	180	Эпидермальный фактор роста	6400
Варфарин	308	Гиалуриновая кислота	20 000–1 000 000
Итраконазол	706	Ритуксимаб	145 000
Флуконазол	306	Гепарин	12 000–40 000
Преднизолон	360	Интерферон альфа-2b	19300

ским уровнем производства, химической природой активного вещества (должна быть исключена несовместимость активного компонента и вспомогательных ингредиентов). В конечном итоге это определяет качество лекарственного препарата и его себестоимость. Применение несертифицированных вспомогательных веществ значительно снижает затраты на производство препарата, но создает предпосылки для его непрогнозируемой фармакокинетики и, следовательно, эффективности и безопасности.

Сертификатом качества вспомогательных веществ является их соответствие Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи или фармакопеи США. Указание на эту важную информацию можно найти в инструкции по медицинскому применению препарата (европейская практика) либо чаще всего в нормативном документе на препарат. После химического названия вещества можно встретить сокращение Eu.P. или USP (европейская или американская фармакопея). Нормативная документация является интеллектуальной собственностью производителя и предоставляется по запросу только на основании доброй воли производителя. Все сведения о препарате содержатся в регистрационном досье препарата, которое подается в регуляторный орган для регистрации препарата. Открытого доступа к нему нет.

4. Открытый диалог с производителем: возможный доступ к данным по биоэквивалентности и нормативным документам. В существующих справочниках лекарственных препаратов нет данных ни о биоэквивалентности отдельных дженериков, ни о фармацевтических свойствах. В этих же справочниках между разными дженериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимально допустимых дозировках, побочных действиях и противопоказаниях. Это создает ложное представление, что каждый из дженериков проходил отдельное клиническое испытание [12, 13]. Существующая в России система фармаконадзора, призванная отслеживать побочные эффекты лекарственных средств после их размещения на рынке, пока не полностью соответствует международным нормам и не оказывает значительного влияния на процессы регистрации/перерегистрации ЛС. Далеко не все производители дженериков отслеживают нежелательные побочные эффекты своих препаратов, более того, не спешат указать в инструкции по применению все выявленные в результате клинических исследований оригинального препарата нежелательные явления, а ответственность за нежелательные реакции, возникшие во время приема, возлагают на оригинальный препарат [14].

Как показывает опыт, практические врачи в нашей стране не всегда ориентируются в вопросе генерической замены. По результатам проведенного опроса о существовании на фармацевтическом рынке оригинальных препаратов и дженериков знает 60% врачей, 75% провизоров и 20% потребителей [15], осведомленность врачей и пациентов о дженериках, как правило, хуже, чем об оригинальных препаратах.

ПРИМЕРЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА РЕФЕРЕНТНОГО И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ФЛУКОНАЗОЛА

Флуконазол имеет значительный удельный объем распределения (0,85 л/кг), длительный период полувыведения (30 ч), хорошо проникает через гистогематические барьеры. Клинический эффект флуконазола зависит от его способности накапливаться в очаге инфекции в терапевтических концентрациях. Следовательно, исследования биоэквивалентности по упрощенной схеме, когда анализируются только плазменные концентрации флуконазола, могут быть недостаточными для вынесения заключения о терапевтической эквивалентности препаратов флуконазола.

В настоящее время в России зарегистрировано более 10 генерических версий препарата Дифлюкан (оригинальный препарат флуконазола). Выберем для сравнительного анализа три из них, которые имеют максимальное значение индекса Вышинского², отражающее число поисковых запросов в интернете: Флюкостат ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (Россия), Микосист ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) и Флуконазол-ТЕВА фармацевтического завода TEVA Pharmaceutical Works Private, Ltd. Co. (Венгрия).

Североамериканский регуляторный орган – Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA) – с целью оптимизации выбора лекарственного препарата подготовило обновляемый документ «Получившие разрешение на маркетинг лекарственные средства с оценками терапевтической эквивалентности» (Orange book, полное название – Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation).

В последнем, 39-м издании Orange book перечисленные генерические препараты отсутствуют.

Дифлюкан vs Флюкостат

У препарата *Дифлюкан* (регистрационное удостоверение П №013546/02) все стадии производства, включая выпускающий контроль качества, осуществляет Pfizer PGM (Франция) (источник информации – официальный сайт государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru>). Производитель фармацевтической субстанции Флуконазол: Pfizer Ireland Pharmaceuticals (Ирландия). Условия хранения: при температуре не выше 30 °С, срок годности – 5 лет. Препарат отпускается по рецепту, исключение – капсулы 150 мг (для лечения вагинального кандидоза).

Для того чтобы получить актуальные сведения о сертификации производственной площадки препарата Дифлюкан, обращаемся к специальной базе данных (EudraGMDP), в которой содержатся сведения о лицензированных уполномоченными органами ЕС производителях, импортерах и дистрибьюторах лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, располагаю-

² Значение индекса Вышинского отражает информационный спрос на лекарственные препараты в интернете среди посетителей информационного портала www.rlsnet.ru.

щихся в ЕС и вне его пределов; выданных сертификатах GMP (надлежащая производственная практика); несоответствии производителей, импортеров или дистрибьюторов принципам и руководствам надлежащей производственной практики. Базу от имени Союза ведет ЕМА, она доступна публично. Пройдя по электронной ссылке <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do>, можно познакомиться с сертификатом GMP Европейского союза (GMP EU). Сертификат выдан инспектором из Франции производителю готовой лекарственной формы препарата Дифлюкан. Сертификат действующий: дата инспектирования – 13.12.2018 (действует в течение 3 лет).

Препарат Флюкостат, регистрационное удостоверение Р №001361/01. Производитель препарата – Открытое акционерное общество «Фармстандарт-Лексредства» (Россия). В качестве производителя фармацевтической субстанции (флуконазол) указаны 4 производителя: Quimica Sintetica (Испания); Hetero Drugs Limited (Индия); Gemini Exports (Индия); Glenmark Life Sciences (Индия). Отметим, что определить конкретного производителя субстанции флуконазола в таблетке Флюкостата на основании открытых доступных источников информации не представляется возможным. Какая активная фармацевтическая субстанция (АФС) была в капсуле воспроизведенного препарата при проведении исследований его фармацевтической и биоэквивалентности?

Условия хранения препарата Флюкостат: при температуре не выше 25 °С, срок годности – 3 года. Отличия в условиях хранения и срока годности (по сравнению с оригинальным препаратом) указывают на возможные проблемы в соблюдении правил хранения препарата в домашних условиях, повышенный риск нарушения стабильности и химического состава лекарственного препарата [16].

Дифлюкан vs Микосист

На сайте государственного реестра лекарственных средств приведена информация о том, что производитель препарата Микосист (регистрационное удостоверение П №012167/01) – ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия). Исключение составляет дозировка 150 мг: производителем является ЗАО «Гедеон Рихтер-РУС» (Россия).

Дифлюкан vs Флуконазол-Тева

В Orange book (2019) присутствует воспроизведенный препарат Флуконазол-Тева таблетки. Одобрение FDA – свидетельство признания его высокого качества, код терапевтической эквивалентности, согласно критериям FDA, – АВ. Однако на российском рынке присутствует другая лекарственная форма флуконазола-ТЕВА – капсулы (регистрационное удостоверение ЛСР-007812/10), к которой выводы FDA не применимы. Производитель (все стадии производства) препарата Флуконазол-Тева капсулы – фармацевтический завод TEVA Pharmaceutical Works Private, Ltd. Co. (Венгрия).

Еще одно важное обстоятельство. Оригинальный флуконазол (Дифлюкан) может применяться для снижения частоты вагинального кандидоза один раз в неделю в дозе 150 мг. Длительность противорецидивной терапии составляет, как правило, 6 месяцев. В указанном режиме дозирования ни один воспроизведенный препарат не проходил тестирование на биоэквивалентность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного анализа открытой информации, представленной в международных и отечественных базах данных, оригинальный/референтный флуконазол 150 мг (Дифлюкан) относится к препаратам выбора при системном лечении вагинального кандидоза. 

Поступила / Received 02.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2020

Принята в печать / Accepted 20.03.2020

Список литературы

1. Духанин А.С. Выбор системного противогрибкового препарата для лечения вагинального кандидоза: оригинальный или генерический препарат флуконазола? *Медицинский совет*. 2015;(9):18–25. doi: 10.21518/2079-701X-2015-9-18-25.
2. Lewis R.E. Current Concepts in Antifungal Pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):805–817. doi: 10.4065/mcp.2011.0247.
3. Warrilow A.G., Parker J.E., Kelly D.E., Kelly S.L. Azole affinity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) enzymes from *Candida albicans* and *Homo sapiens*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1352–1360. doi: 10.1128/AAC.02067-12.
4. Духанин А.С. Актуальные вопросы клинической фармакологии амлодипина: предпочтение оригинальный или генерический препарат? *CardioComatika*. 2016;7(3–4):104–109. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29143077>.
5. Raw A.S., Lionberger R., Yu L.X. Pharmaceutical Equivalence by Design for Generic Drugs: Modified-Release Products. *Pharm Res*. 2011;28(7):1445–1453. doi: 10.1007/s11095-011-0397-6.
6. Духанин А.С. Вопросы взаимозаменяемости комбинированного топического препарата бетаметазона: предпочтение референтный или воспроизведенный препарат? *Consilium Medicum. Дерматология (Прил.)*. 2015;(3):41–45. Режим доступа: <https://dermatology.con-med.ru/article/227005/>.
7. Духанин А.С. Алгоритм рационального выбора препарата для лечения инфекций в ринологии. Что предпочесть: оригинальный или дженерический антимикробный препарат? *Российская ринология*. 2016;24(1):50–56. doi: 10.17116/rosrino201624150-56.
8. Reffel J.A., Kowey P.R. Generic antiarrhythmic are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmia. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1151–1153. doi: 10.1016/S0002-9149(00)00715-3.
9. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. *Клиническая фармакология и терапия*. 2005;14(3):48–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9176491>.
10. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков? *Российский кардиологический журнал*. 2005;(1):67–69. doi: 10.15829/1560-4071-2005-1-67-69.
11. Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. *Вестник Росздравнадзора*. 2009;(4):48–51. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12834388>.
12. Соколов А.В. Правила исследования биоэквивалентности лекарств. *Клиническая фармакокинетика*. 2004;(1):5–13. Режим доступа: <https://www.pharmacokinetics.ru/articles/item/pravila-issledovaniya-bioekvivalentnosti-lekarstv>.

13. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутишенко Н.П., Колтунов И.Е. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и дженерика. *Артериальная гипертензия*. 2005;11(3):164–165. doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-3-164-165.
14. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики и бренды: pro et contra. *Качественная клиническая практика*. 2003;(2):95–100.
15. Максимкина Е. Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. *Ремедиум*. 2000;(1):74–75.
16. Grigorieva I.V., Kovalenko V.V., Kafada N.B. Statistical Research of the Medical Preparations Storage Conditions Among Population. *European Researcher*. 2012;20(5-1):577–579. Available at: http://www.erjournal.ru/journals_n/1337190463.pdf.

References

1. Dukhanin A.S. Choosing a systemic antifungal agent for the treatment of vaginal candidiasis: original or generic fluconazole? *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(9):18–25. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-9-18-25.
2. Lewis R.E. Current Concepts in Antifungal Pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):805–817. doi: 10.4065/mcp.2011.0247.
3. Warilow A.G., Parker J.E., Kelly D.E., Kelly S.L. Azole affinity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) enzymes from *Candida albicans* and *Homo sapiens*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(3):1352–1360. doi: 10.1128/AAC.02067-12.
4. Dukhanin A.S. Actual questions of clinical pharmacology by amlodipine: should we prefer the original or a generic drug? *CardioSomatika = CardioSomatics*. 2016;7(3-4):104–109. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29143077>.
5. Raw A.S., Lionberger R., Yu L.X. Pharmaceutical Equivalence by Design for Generic Drugs: Modified-Release Products. *Pharm Res*. 2011;28(7):1445–1453. doi: 10.1007/s11095-011-0397-6.
6. Dukhanin A.S. Interoperability issues in combined betamethasone topical formulation: the reference or generics? *Consilium Medicum. Dermatologia (Pril.) = Consilium Medicum. Dermatology (Suppl.)*. 2015;(3):41–45. (In Russ.) Available at: <https://dermatology.con-med.ru/article/227005/>
7. Dukhanin A.S. An algorithm for the rational choice of a drug for the treatment of infections in rhinology. What should be preferred: a brand-name or generic antibiotic? *Rossiyskaya Rinologiya = Russian Rhinology*. 2016;24(1):50–56. (In Russ.) doi: 10.17116/rosri-no201624150-56.
8. Reffel J.A., Kowey P.R. Generic antiarrhythmic are not therapeutically equivalent for the treatment of rhyarrhythmia. *Am J Cardiol*. 2000;85(9):1151–1153. doi: 10.1016/S0002-9149(00)00715-3.
9. Drozdetskiy S.I. Original preparations and generics in cardiology from a clinical practice perspective. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2005;14(3):48–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9176491>.
10. Martsevich S.Y., Kutishenko N.P., Deev A.D. How can practitioners orient themselves in generics variety? *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2005;(1):67-69. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2005-1-67-69.
11. Revelsky I.A. The method of comparative physiological evaluation of pharmaceutical substances and preparations made on their basis. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2009;(4):48–51. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=12834388>.
12. Sokolov A.V. Rules of drug bioequivalence research. *Klinicheskaya farmakokinetika = Clinical Pharmacokinetics*. 2004;(1):5–13. (In Russ.) Available at: <https://www.pharmacokinetics.ru/articles/item/pravila-issledovaniya-bioekvivalentnosti-lekarstv>.
13. Martsevich S.Y., Sukhanov Y.V., Belolipetskaya V.G., Kutishenko N.P., Koltunov I.Y. Problem in the choice of a drug in cardiology: significance of bioequivalence In proving the identity of an original drug and a generic. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2005;11(3):164–165. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2005-11-3-164-165.
14. Belousov Yu.B., Zyryanov S.K. Generics and brands: pro et contra. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good clinical practice*. 2003;(2):95–100. (In Russ.)
15. Maksimkina E. Original preparation or generic: consumer preference analysis. *Remedium*. 2000;(1):74–75. (In Russ.)
16. Grigorieva I.V., Kovalenko V.V., Kafada N.B. Statistical Research of the Medical Preparations Storage Conditions Among Population. *European Researcher*. 2012;20(5-1):577–579. Available at: http://www.erjournal.ru/journals_n/1337190463.pdf.

Информация об авторе:

Духанин Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: das03@rambler.ru

Information about the author:

Aleksandr S. Dukhanin, Dr. of Sci. (Med), professor, professor of the Department of Molecular Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: das03@rambler.ru

Современные возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий

Э.Р. Довлетханова✉, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

П.Р. Абакарова, e-mail: abakarova2002@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Оптимизация тактики ведения пациенток с ассоциированными с вирусом папилломы человека заболеваниями шейки матки остается приоритетной задачей современных исследований, посвященных этой проблеме.

В соответствии со способностью вызывать рак шейки матки и ряд других онкологических заболеваний вирус папилломы человека классифицируется по типам низкого и высокого риска.

В 85–90% случаев вирус папилломы человека может спонтанно регрессировать, но при персистенции вируса папилломы человека высокоонкогенных типов риск развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий и инвазивного рака шейки матки достаточно велик.

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев цервикальная интраэпителиальная неоплазия и рак шейки матки возникают у ВПЧ-положительных пациенток, наличие вируса в организме не может рассматриваться как маркер прогрессирования или регресса патологического процесса как такового.

Целью данных исследований является поиск новых и совершенствование существующих методов ранней диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки. Известно, что развитие патологического процесса, ассоциированного с вирусом папилломы, зависит от состояния иммунной системы человека. Вирус вызывает клеточный иммунный ответ, выражающийся в изменении интерфероновой статус, цитотоксической активности естественных киллеров, процессов метилирования и др. Использование целостного подхода в лечении, сочетание традиционной терапии, антигенспецифической вакцинации, применение препаратов, обладающих определенными иммуномодулирующими возможностями, представляется актуальным для пациентов с персистенцией вируса папилломы высокого онкогенного риска и предраковыми заболеваниями, а также раком шейки матки. Применение пептидогликана кислого в комплексном лечении ассоциированных с вирусом заболеваний способствует нивелированию симптомов и снижению частоты рецидивов.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, биомаркеры, персистенция ВПЧ, метилирование, ВПЧ-ассоциированные заболевания, пептидогликан кислый

Для цитирования: Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Современные возможности диагностики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий. *Медицинский совет.* 2020;(3):107–113. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-107-113.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

HPV-associated genital diseases: current diagnosis and treatment options

Elmira R. Dovletkhanova✉, ORCID: 0000-0003-2835-6685, e-mail: eldoc@mail.ru

Patimat R. Abakarova, e-mail: abakarova2002@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Akademika Oparina St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Optimizing the management of patients with HPV-associated cervical diseases remains a priority for the modern studies on this issue.

The human papillomavirus is divided into two types: high-risk and low-risk types according to its malignant potential to cause cervical cancer and some other oncological diseases.

Human papillomavirus can clear spontaneously in 85–90% cases, but the risk of cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer is quite high in persistent high-risk oncogenic infection.

The virus presence in the body tissues cannot be considered as a marker for progression or regression of the pathological process in the strict sense, even though cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer develop in HPV-positive patients in the vast majority of cases.

These studies are aimed at searching for the new and improving existing methods for early diagnosis of precancerous diseases and cervical cancer. The development of the HPV-associated pathological process is known to be dependent on the human immune system status. The virus provokes a cellular immune response, which is expressed as changes in interferon status, cytotoxic activity of natural killer cells, methylation processes, etc. The use of a holistic approach to treatment, a com-

bination of traditional therapy, antigen-specific vaccination and administration of immunomodulating agents seems relevant for patients with persistent high-risk oncogenic papilloma virus, as well as precancerous diseases and cervical cancer. The use of immunomodulators in the complex treatment of virus-associated diseases contributes to relief of symptoms and reduction of the recurrence rate.

Keywords: human papillomavirus infection, cervicovaginal fluid, biomarkers, HPV persistence, methylation, HPV-associated diseases

For citation: Dovletkhanova E.R., Abakarova P.R. HPV-associated genital diseases: current diagnosis and treatment options. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):107–113. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-107-113.

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

ВВЕДЕНИЕ

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) представляет собой одну из самых распространенных инфекций в современном мире. Известно, что вирус папилломы человека (ВПЧ) способен приводить к злокачественной трансформации клеток шейки матки, влагалища, вульвы, ануса и является основной причиной генитальных бородавок и рака шейки матки [1].

В настоящее время на основе гомологии основного капсидного белка L1 идентифицированы (секвенированы) более 200 генотипов ВПЧ [2]. Большинство заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, являются доброкачественными, клинически бессимптомными и контролируются адаптивным иммунитетом хозяина. Однако продолжительное инфицирование определенными типами папилломавирусов инициирует предраковые и раковые заболевания кожи, аногенитальной и оральной областей у представителей обоих полов, являясь причиной смерти более чем в 200 000 случаев во всем мире [3–7].

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВПЧ

После заражения ВПЧ влияет на пролиферацию клеток — усиливает ее и вызывает разрастание эпителия, что может в дальнейшем привести к появлению новообразований (продуктивная стадия). Время, проходящее от момента первичного инфицирования до стадии клинических проявлений, может варьировать и зависит от вирусной нагрузки — титра инфекционных частиц. Низкий титр, как правило, приводит к формированию латентной инфекции (носительству). Развитие злокачественного процесса происходит из-за нарушения внутриклеточных механизмов и определяет необходимость изучения ключевых этапов развития канцерогенеза [8–9].

Усиление пролиферации инфицированных вирусом супрабазальных клеток цервикального эпителия сопровождается экспрессией вирусных онкогенов — белков Е6 и Е7. Активность генов, кодирующих эти белки, нарушает нормальное созревание эпителиоцитов: инфицированные клетки не вступают на путь терминальной дифференцировки, а остаются в S-фазе клеточного цикла, сохраняя способность к синтезу ДНК и делению. Активность белков Е6 и Е7 способствует увеличению исходно небольшого числа инфицированных клеток, которые впоследствии начинают продуцировать новые вирусные частицы. Та же последова-

тельность событий характерна для инфицированных кератиноцитов. В настоящее время детально изучены механизмы, с помощью которых вирус папилломы нарушает выход эпителиальных клеток из клеточного цикла [10].

Для ВПЧ характерен бедный ферментный набор в сравнении с герпес-вирусами или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Вирус не располагает собственными полимеразными, киназными или протеазными, которые могли бы служить мишенями для противовирусных препаратов, используемых при другой вирусной инфекции.

С течением времени вирус преимущественно элиминируется из организма самостоятельно, но у части женщин способен довольно долго персистировать в многослойном плоском эпителии. В 20–30% случаев при персистенции наблюдается прогрессирование ВПЧ-ассоциированных заболеваний [11].

Развитие патологического процесса, ассоциированного с ВПЧ, зависит от состояния иммунной системы человека. Хотя ответ антител на естественное инфицирование ВПЧ невелик, вирус вызывает клеточный иммунный ответ, особенно в ранней активной фазе и при персистирующей инфекции. Данные ряда исследований свидетельствуют о существенных изменениях цитотоксической активности NK-клеток (натуральных киллеров) при заболеваниях вирусной этиологии. У женщин, инфицированных высокоонкогенными папилломавирусами, наблюдается прогрессирующее снижение цитотоксического индекса NK-клеток, коррелирующее со степенью изменений цервикального эпителия и максимально выраженное при раке шейки матки. Еще более показательными являются изменения интерфероновой способности, характеризующиеся снижением способности к продукции α -, β - и γ -интерферонов.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Следует отметить, что оценка интерфероновой статуса может служить не только дополнительным прогностическим критерием прогрессирования патологии шейки матки, но и основанием для назначения вспомогательной иммуноориентированной терапии, в частности с использованием генно-инженерных интерферонов и индукторов интерферонов [12].

В генезе опухолевого процесса, ассоциированного с ВПЧ, большую роль играют онкобелки — Е6 и Е7, которые разрушают сигнал, предупреждающий генетические повреждения, инактивируют клеточный надзор, тем

самым блокируя элиминацию клеток с начальными генетическими повреждениями, связанными с развитием неоплазии. Активность онкобелка E7 приводит к накоплению в делящихся клетках белка-маркера p16INK4a. При нормальной пролиферации и созревании эпителия p16INK4a экспрессируется на очень низком уровне и не выявляется иммунохимическими методами. Вторым маркером, отражающим высокую пролиферативную активность клеток, является антиген Ki-67, который экспрессируется в ядрах клеток, находящихся в различных фазах митотического цикла.

Выявление данных белков-маркеров в образцах жидкостной цитологии и/или в тканевых образцах шейки матки, а также выявление патологических очагов интраэпителиальной неоплазии и/или в тканевых образцах патологически измененной ткани позволяет избежать избыточной инвазивной диагностики и излишне агрессивного лечения пациенток с ВПЧ-ассоциированными поражениями гениталий.

Иммуноморфологические методы исследования – современные методы, позволяющие определить тяжесть патологического процесса путем диагностики экспрессии определенных маркеров: мРНК-генов, регулирующих пролиферацию и клеточный цикл (ki67 (MKI 67), p16 (CDKN2A) и др.).

Безусловно, актуальным является на сегодняшний день поиск новых методов исследования, целью которых является совершенствование тактики ведения женщин с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями шейки матки и раннего прогнозирования риска развития неопластических процессов на основе изучения молекулярно-генетических маркеров неопластической трансформации, процессов метилирования и др.

Современные исследования в области поиска эффективных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки фокусируют свое внимание на молекулярно-биологических методах исследования и анализе белкового состава различных биологических жидкостей. В последнее десятилетие все чаще используют постгеномные методы анализа, в т. ч. протеомные, при помощи которых подробно изучают белковый состав различных жидкостей, таких как кровь, ликвор, моча, а также цервикагинальная жидкость (ЦВЖ) [10].

Результаты ряда исследований показали, что ЦВЖ – это прекрасный источник белковых биомаркеров заболеваний женского полового тракта.

Dasari S. с соавт. определил, что ЦВЖ является потенциально богатым источником целого ряда биомаркеров. Авторами были идентифицированы в общей сложности 150 уникальных белков, в т. ч. белки метаболизма (32%) и иммунного ответа (22%), которые могут быть потенциальными биомаркерами для неинвазивной диагностики патологических состояний нижних отделов женского полового тракта.

Это предположение подтверждают и исследования Van Raemdonck с соавт. результатами которого было определено 16 возможных биомаркеров предраковых заболеваний шейки матки в ЦВЖ. Наибольший интерес

представляли альфа-актинин-4 ($p = 0,001$) и изофермент пируваткиназы M1/M2 ($p = 0,014$). При контрольном определении альфа-актинина-4 методом иммуноферментного анализа ELISA ($n = 28$) было показано различное содержание данного маркера у здоровых женщин и у женщин с ВПЧ высоко- и низкоонкогенного типов ($p = 0,009$). Дополнительный анализ образцов ($n = 29$) определил, что уровни альфа-актинина-4 находятся в прямой связи с персистенцией и регрессией вируса [13].

С целью определения экспрессии и статуса метилирования p16INK4a Ahmad A. и соавт. были исследованы 105 образцов плоскоклеточных карцином шейки матки. В результате была определена связь между метилированием p16, экспрессией и ВПЧ-ВП-инфекцией и выявлен синергетический эффект в процессе инициации и прогрессирования карциномы шейки матки. Гиперэкспрессия p16INK4a и гиперметилирование промоторного островка CpG гена p16 были выявлены у 73,3% пациенток с карциномой шейки матки и ВПЧ высокого онкогенного риска [14].

Дальнейшие исследования, касающиеся чувствительности и специфичности выявленных в ЦВЖ биомаркеров, могут продемонстрировать возможность их использования в существующих программах скрининга и/или создания новых диагностических тестов для выявления неопластических процессов гениталий. Панели таких биомаркеров могут быть использованы в качестве информативных тестов для повышения точности диагностики патологических изменений шейки матки и определения критериев риска развития озлокачествления процесса.

Воспалительный ответ на внедрение инфекционного агента стимулирует врожденные и адаптивные эффекторные механизмы, которые помогают элиминации инфекции. Активация Toll-подобных рецепторов (TLR 1–9) с помощью связанных с патогенами молекулярных структур (PAMP) приводит в свою очередь к активации антиген-презентирующих клеток через факторы транскрипции, особенно ядерный фактор κB (NF- κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells). NF- κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, возбуждает продукцию цитокинов и белков, которые стимулируют микробицидную активность разных клеток, особенно фагоцитов.

Нарушение регуляции NF- κB вызывает воспаление, аутоиммунные заболевания, а также развитие вирусных инфекций и рака. NF- κB могут координировать сеть иммуносупрессорных генов, чьи продукты позволяют опухолевым клеткам уклоняться от адаптивного иммунитета [13].

ИММУНОТЕРАПИЯ

Все большее внимание в последние годы уделяется состоянию иммунной системы при различных формах онкологической патологии, особенно ассоциируемой с ПВИ, а также разработке методов терапии, основанных на использовании надзорных функций иммунитета. К сожалению, следует признать, что эти исследования в большинстве случаев все еще остаются в экспериментальной стадии. И даже

наиболее перспективные из них, например создание противоопухолевых вакцин на основе дендритных клеток, еще ожидают долгий путь внедрения в клиническую практику. Вместе с тем нельзя отрицать важную прогностическую ценность изучения некоторых параметров иммунной системы, имеющих отношение к противоопухолевому иммунитету. Среди них, конечно, в первую очередь следует упомянуть систему интерферонов и цитотоксических клеток.

Понимание роли иммунорегуляции в персистенции ВПЧ-инфекции и трансформации клеток эпителия шейки матки до тяжелой дисплазии и рака шейки матки может помочь в разработке иммунотерапии при данных заболеваниях. Важная роль в формировании иммунного ответа отводится IL18. IL18 – провоспалительный цитокин, стимулирует продукцию IFN- γ , TNF- α , IL1, IL2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивает пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышает литическую активность NK-клеток. IL18 участвует в формировании клеточного и гуморального, врожденного и приобретенного иммунного ответов. IL18 – один из основных иммунорегуляторных цитокинов, индуцирующий продукцию IFN- γ , что обуславливает его важное значение как фактора противoinфекционной и противоопухолевой защиты организма.

Более чем у 95% людей, инфицированных ВПЧ-ВР, со временем произойдет элиминация вируса [10]. Специфические иммунные ответы очень важны для этого процесса, поскольку иммуносупрессия замедляет эрадикацию инфекции¹. Тем не менее эрадикация вируса происходит медленно даже у иммунокомпетентных людей и иммунологические механизмы, которые приводят к снижению вирусной нагрузки, по сей день не совсем ясны. Вирусный антигенспецифический иммунитет, проявляющийся во время острой стадии инфекции, в основном нацелен на основной капсидный белок L1 со слабой реакцией антител на неструктурные белки, и нет прямых доказательств того, что вирусные антигенспецифические иммунные эффекторные механизмы ответственны за уничтожение вируса [15]. В действительности у многих людей выявляется ВПЧ-инфекция без развития каких-либо вирус-специфических иммунных реакций [11, 12].

Клетки, трансформированные ВПЧ, модулируют локальную иммунную среду для подавления эффекторных иммунных ответов с помощью широкого спектра механизмов, включая индукцию фибробластов иммуномодулирующих цитокинов, локальных врожденных макрофагов и антигенспецифических регуляторных Т-клеток [11, 16, 17]. Таким образом, формируются механизмы уклонения от иммунитета хозяина.

Антигенспецифическая иммунотерапия различных видов заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, в т. ч. и злокачественных, изучается более 20 лет [18, 19].

Продолжающиеся исследования направлены на разработку целостного подхода, сочетающего оптимизированную традиционную терапию (радиохимиотерапию) с антигенспецифической вакцинацией, иммуномодулированием и модуляцией опухоли.

В настоящее время единого стандарта лечения пациентов с ПВИ не существует. Целью лечения пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями является удаление пораженных тканей [20]. Выбор метода и тактики лечения зависит от результатов обследования, характера и локализации очагов проявления ПВИ, иммунного статуса, сопутствующей соматической патологии, наличия урогенитальных инфекций. Особенности ВПЧ, влияние кофакторов (ИППП, бактериальный вагиноз и др.) на развитие ПВИ требуют включения в схемы лечения антибактериальных, противовоспалительных препаратов как системных, так и топических форм.

Основное лечение представлено хирургическими и деструктивными методиками. Хирургический метод – ножевая конизация шейки матки – рассматривается как один из методов органосохраняющего лечения при CIN. Деструктивные методики достаточно эффективны, вместе с тем иногда они могут вызывать нарушение анатомо-функциональной целостности шейки матки, поэтому должны проводиться хорошо подготовленными специалистами [10].

При ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, как и при других хронических заболеваниях с длительной персистенцией вирусов, развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [5, 8].

Применение иммуномодулирующих препаратов подавляет репликацию вируса, усиливает защитные механизмы иммунной системы, особенно у пациентов с ее нарушениями.

Воспалительный ответ на внедрение инфекционного агента стимулирует врожденные и адаптивные эффекторные механизмы, помогающие элиминации инфекции, инициируется с помощью чувствительных к патогену молекулярных паттернов, включая Toll-подобные рецепторы 1–9. Эти Toll-подобные рецепторы определяют специфический бактериальный или вирусный компонент и активируют антигенпределяющие клетки через фактор транскрипции (NF- κ B). Исследования, посвященные изучению молекулярных механизмов инфицирования, персистенции и размножения ВПЧ в эпителиальных клетках человека, обосновали применение дополнительной иммунотерапии при инфицировании половых органов ВПЧ с клинической манифестацией [6, 16, 20].

Иммуномодулирующие препараты (системного и локального действия) при ПВИ половых органов могут применяться как в монотерапии, так и в сочетании с деструктивными методами лечения. Применяют интерфероны и их индукторы, синтетические и растительные иммуномодуляторы, иммуноглобулины. Наиболее обоснованным представляется применение иммуномодуляторов с противовирусным и антипролиферативным действием.

В настоящее время придается большое значение изучению ускорения элиминации высокоонкогенных типов ВПЧ при их персистенции, разрабатываются наиболее эффективные, малотравматичные и безопасные методы лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Применяемые методы лечения ПВИ нельзя признать вполне удовлетворительными, в связи с чем тактика веде-

¹ HPV vaccine background document.

ния пациентов неоднозначна и балансирует между наблюдением и агрессивным деструктивным лечением. Наиболее перспективным считается комплексный комбинированный метод терапии, когда локальное удаление очага поражения проводится на фоне системного противовирусного лечения.

Одним из препаратов, применяемых при комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий, является Иммуномакс.

Иммуномакс® – иммуномодулирующий препарат растительного происхождения. Иммуномодулирующее действие препарата заключается в значительном повышении эффективности иммунной защиты при различных инфекциях. В клинической практике Иммуномакс успешно применяется для лечения хронических инфекций, вызванных вирусом папилломы человека, вирусом простого герпеса, а также рядом возбудителей гнойно-септических инфекций [14, 20–23].

Влияние Иммуномакса на систему врожденного иммунитета выражается в активации NK-клетки и моноцитов. Данные, полученные в эксперименте, показали, что после воздействия Иммуномаксом на клетки крови человека *in vitro* в присутствии Иммуномакса 29% NK-клеток были активированы [14]. При сравнении действия Иммуномакса с ИЛ-2, который является известным стимулятором NK-клеток, было выявлено, что усиление цитолитической активности NK-клеток при воздействии Иммуномакса повысилось в три раза. Также было отмечено активирующее влияние Иммуномакса на моноциты периферической крови человека, что выражалось в усилении продукции ИЛ-1β, ФНО-α и ИЛ-8. Результаты исследований свидетельствуют о том, что Иммуномакс является эффективным иммуномодулятором. Введение препарата в организм экспериментальных животных вызывает значительное усиление интегральных реакций иммунной системы, таких как антителообразование и защита от инфекции. При этом значительно возрастает не только интенсивность иммунных реакций, специфичных в отношении определенных антигенов, но и эффективность неспецифических механизмов иммунной защиты от инфекции.

По химической структуре Иммуномакс является кислым пептидогликаном с молекулярной массой 1000–40000 кДа, выделенным из растительного сырья и очищенным до хроматографически гомогенного вещества с помощью самых современных молекулярных технологий.

Иммуномакс усиливает иммунную защиту от инфекций, вызванных вирусами (вирус папилломы человека, вирус простого герпеса, парвовирус, вирус чумы плотоядных и др.) или бактериями (кишечная палочка, сальмонелла, стафилококк, хламидия, микоплазма, уреаплазма). Иммунофармакологические механизмы действия препарата состоят в активации различных звеньев иммунной системы:

- NK-клеток,
- циркулирующих моноцитов,
- нейтрофильных гранулоцитов,
- тканевых макрофагов,
- иммуноглобулинов [20].

Согласно данным доклинических исследований, через 2–3 часа после воздействия Иммуномакса NK-клетки

начинают усиленно экспрессировать молекулы активации CD69. При этом цитолитическая активность NK-клеток возрастает в три раза. Моноциты в свою очередь секретируют цитокины: интерлейкин-8, интерлейкин-1β и фактор некроза опухолей альфа. Секретируемый моноцитами интерлейкин-8 вызывает активацию нейтрофильных гранулоцитов, которая отчетливо проявляется уже через 24 часа после воздействия Иммуномакса. В результате изменяется морфология этих клеток, усиливается продукция бактерицидных субстанций, изменяется активность 5'-нуклеотидазы. Кроме этого, происходит активация образования антител против чужеродных антигенов, как растворимых, так и корпускулярных [20].

Согласно инструкции по применению, Иммуномакс может быть рекомендован с целью:

- коррекции ослабленного иммунитета;
- лечения патологических состояний (кондиломы, бородавки, дисплазии и др.), ассоциированных вирусом папилломы человека;
- лечения заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса, хламидиями, микоплазменной инфекцией, а также другими бактериями и вирусами.

Ряд исследований показал эффективность Иммуномакса при применении у пациентов с ВПЧ-ассоциированными заболеваниями [20].

В работе Буданова и соавт., выполненной в 2004 г., при использовании Иммуномакса в комплексном лечении было достигнуто клинко-этиологическое излечение 82,3% случаев. В результате динамического наблюдения было установлено, что частота рецидивов ПВИ в течение одного года сократилась в 2,5 раза. У всех женщин, получавших Иммуномакс путем внутримышечного введения, не было зарегистрировано тяжелых местных и общих побочных реакций.

Для лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний рекомендован курс из 6 внутримышечных инъекций по 200 ЕД Иммуномакса по схеме «1, 2, 3 и 8, 9, 10-й дни лечения» в сочетании с деструктивными методами лечения. При необходимости возможен повторный курс через 6–12 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат хорошо переносился пациентами как в начале лечения, так и при повторном курсе введения. Случаев отказа от лечения не было. Это позволяет говорить о высокой комплаентности в использовании Иммуномакса.

Применение Иммуномакса в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний способствует исчезновению жалоб, снижению частоты рецидивов и клиническому выздоровлению пациентов.

Таким образом, накопленный опыт применения и доказательная база препарата Иммуномакс могут свидетельствовать о возможности удачного применения препарата в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий.



Поступила / Received 03.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020
Принята в печать / Accepted 23.03.2020

- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2):260–265. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
- Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Current Opinion in Virology*. 2005;14:87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001.
- Bravo I.G., Felez-Sanchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015;2015(1):32–51. doi: 10.1093/emph/eov003.
- Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R., Stanley M.A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):S5–70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- Christensen N.D. HPV disease transmission protection and control. *Microb Cell*. 2016;3(9):476–490. doi: 10.15698/mic2016.09.530.
- Van Doorslaer K., Bernard H.U., Chen Z., de Villiers E.M., zur Hausen H., Burk R.D. Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol*. 2011;19(2):49–50. doi: 10.1016/j.tim.2010.11.004.
- Darrell H., Branch C. *Bioinformatics and Computational Biosciences Branch. Papillomavirus Episteme*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2019. Available at: <https://www.niaid.nih.gov/research/pave>.
- Bzhalava D., Muhr L.S., Lagheden C., Ekström J., Forslund O., Dillner J., Hultin E. Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Sci Rep*. 2014;4:5807. doi: 10.1038/srep05807.
- Nagai Y. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN III: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):294–299. doi: 10.1006/gyno.2000.5952.
- Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2013;(5):7–12. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=289240>.
- Киселев В.И., Аполихина И.А., Муйжнек Е.Л., Денисова Е.Д. Патогенетические подходы к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. В: Прилепская В.Н. (ред.). *Патология шейки матки и генитальные инфекции*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. С. 87–93.
- DiMaio D., Petti L.M. The E5 proteins. *Virology*. 2013;445(1–2):99–114. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.006.
- Santoso J.T., Long M., Crigger M. et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):578–582. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ea1834.
- Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.A., Caliri M.V., Silva M.X., Xavier M.A., Vago A.R. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(1):11–15. doi: 10.3802/jgo.2012.23.1.11.
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Вишнева Е.А., Федосеев М.В., Селимзянов Л.Р. и др. *Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Клинические рекомендации*. М.; 2017. 25 с. Режим доступа: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacrap.pdf.
- Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S., ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. Summary Report 17 June 2019. Available at: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- Egawa N., Egawa K., Griffin H., Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–3890. doi: 10.3390/v7072802.
- Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015;25(Suppl 1):2–23. doi: 10.1002/rmv.1822.
- Назарова Н.М., Бестаева Н.В., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю., Костава М.Н. Новые направления и дискуссионные вопросы диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Акушерство и гинекология*. 2012;(5):10–16. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-napravleniya-i-dis-kussionnye-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-zabolevaniy-associrovannyh-s-papillomavirusnoi-infekciei.html>.
- Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Шишкова Н.М., Мастернак Т.Б., Малкина Е.Ю., Ульянова Л.И., Стеценко О.Н. Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата Иммуномакс. *Иммунология*. 2005;26(2):111–120. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9134114>.
- Бибичева Т.В. Клиническая эффективность иммуномакса в терапии папилломавирусной инфекции. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;(4–1):42–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19433989>.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. (ред.). *Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ; 2012. С. 79–86. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19564400>.
- Зикеева А.А., Бибичева Т.В., Силина Л.В. Особенности динамики показателей системного иммунитета пациентов с изолированной ВПЧ-инфекцией и в сочетании с урогенитальным трихомонозом на фоне различных методов терапии. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2011;(4):11–14. Режим доступа: http://vpmo.info/arhive/n4-2_2011.pdf.

References

- Zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009; 384(2):260–265. doi: 10.1016/j.virol.2008.11.046.
- Galloway D.A., Laimins L.A. Human papillomaviruses: shared and distinct pathways for pathogenesis. *Current Opinion in Virology*. 2005;14:87–92. doi: 10.1016/j.coviro.2015.09.001.
- Bravo I.G., Felez-Sanchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015;2015(1):32–51. doi: 10.1093/emph/eov003.
- Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R., Stanley M.A. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 5):F55–70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
- Christensen N.D. HPV disease transmission protection and control. *Microb Cell*. 2016;3(9):476–490. doi: 10.15698/mic2016.09.530.
- Van Doorslaer K., Bernard H.U., Chen Z., de Villiers E.M., zur Hausen H., Burk R.D. Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol*. 2011;19(2):49–50. doi: 10.1016/j.tim.2010.11.004.
- Darrell H., Branch C. *Bioinformatics and Computational Biosciences Branch. Papillomavirus Episteme*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2019. Available at: <https://www.niaid.nih.gov/research/pave>.
- Bzhalava D., Muhr L.S., Lagheden C., Ekström J., Forslund O., Dillner J., Hultin E. Deep sequencing extends the diversity of human papillomaviruses in human skin. *Sci Rep*. 2014;4:5807. doi: 10.1038/srep05807.
- Nagai Y. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN III: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):294–299. doi: 10.1006/gyno.2000.5952.
- Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Особенности диагностики, клинической картины и лечения заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией. *Гинекология*. 2013;(5):7–12. (In Russ.) Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=289240>.
- Kiselev V.I., Apolikhina I.A., Muijzhnek E.L., Denisova E.D. Pathogenetic approaches to the treatment of HPV-associated cervical diseases. In the book: Prilepckaya V.N. (ed.). *Patologiya sheyki matki i genitalnye infektsii = Pathology of cervix and genital infections*. Moscow: MEDpress-inform Publisher; 2008, p. 87–93, (In Russ.)
- DiMaio D., Petti L.M. The E5 proteins. *Virology*. 2013;445(1–2):99–114. doi: 10.1016/j.virol.2013.05.006.
- Santoso J.T., Long M., Crigger M. et al. Anal intraepithelial neoplasia in women with genital intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2010;116(3):578–582. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ea1834.
- Lobato S., Tafuri A., Fernandes P.A., Caliri M.V., Silva M.X., Xavier M.A., Vago A.R. Minichromosome maintenance 7 protein is a reliable biological marker for human cervical progressive disease. *J Gynecol Oncol*. 2012;23(1):11–15. doi: 10.3802/jgo.2012.23.1.11.
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Selimzyanov L.R. et al. *Vaccination against diseases caused by human papillomavirus. Clinical guidelines*. Moscow; 2017. 25 p. (In Russ.) Available at: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacrap.pdf.
- Bruni L., Albero G., Serrano B., Mena M., Gómez D., Muñoz J., Bosch F.X., de Sanjosé S., ICO/IARC. Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World*. Summary Report 17 June 2019. Available at: <https://hvpcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
- Egawa N., Egawa K., Griffin H., Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses*. 2015;7(7):3863–3890. doi: 10.3390/v7072802.

18. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol.* 2015;25(Suppl 1):2–23 doi: 10.1002/rmv.1822.
19. Nazarova N.M., Bestayeva N.V., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu., Kostava M.N. The diagnosis and treatment of papillomavirus infection-associated diseases: New directions and controversial issues. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2012;(5):10–16. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Novye-napravleniya-i-diskussionnye-voprosy-diagnostiki-i-lecheniya-zabolevaniy-assotsiirovannyh-s-papillomavirusnoi-infekciei.html>
20. Ataullakhanov R.I., Pichugin A.V., Shishkova N.M., Masternak T.B., Malkina E. Yu., Ulyanova L.I., Stetsenko O.N. Cell mechanisms of the immunomodulating action produced by drug «Immunomax». *Immunologiya = Immunology.* 2005;26(2):111–120. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9134114>
21. Bibicheva T.V. Clinical efficiency of immunomax in papillomavirus infection therapy. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Belgorod State University Scientific Bulletin. Medicine. Pharmacy series.* 2012;(4–1):42–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19433989>
22. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. (eds.). *Cervical cancer prevention: guidelines for physicians.* M.: MEDpress-inform; 2012, pp. 79–86. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19564400>.
23. Zikeeva A.A., Bibicheva T.V., Silina L.V. Features of systemic immunity indicators trend in patients with isolated and urogenital trichomoniasis combined HPV-infections against the background of various therapy methods. *Vestnik poslediplomnogo meditsinskogo obrazovaniya = Journal of postgraduate medical education.* 2011;(4):11–14. (In Russ.) Available at: http://vpmo.info/arhive/n4-2_2011.pdf.

Информация об авторах:

Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: eldoc@mail.ru

Абакарова Патимат Рапиевна, к.м.н., научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: abakarova2002@mail.ru

Information about the authors:

Elmira R. Dovletkhanova, Cand. of Sci. (Med.), Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: eldoc@mail.ru

Patimat R. Abakarova, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Research Polyclinic Department, Federal State Budget Institution “National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: abakarova2002@mail.ru

Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки

И.О. Боровиков✉, ORCID: 0000-0001-8576-1359, e-mail: bio2302@mail.ru

И.И. Куценко, ORCID: 0000-0003-0938-8286

В.П. Булгакова, ORCID: 0000-0002-8388-8644

Э.Р. Рубина, ORCID: 0000-0002-7599-2257

Х.И. Горринг, ORCID: 0000-0002-4039-5700

В.А. Воронов, e-mail: 43434340@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Резюме

Введение. Одним из ведущих аспектов гинекологической заболеваемости на современном этапе являются вагинальные инфекции неспецифической этиологии, обусловленные нарушением микробиоценоза. Частота такой патологии варьирует, по данным различных исследователей, от 30 до 80% среди всех воспалительных заболеваний нижнего отдела женских гениталий.

Цель исследования: представить опыт подготовки к ВРТ пациенток с хроническим эндометритом на фоне смешанных форм вагинального дисбиоза.

Материал и методы. Проведено исследование результатов лечения препаратом, содержащим метронидазол и миконазол нитрат (вагинальные суппозитории 1 раз в сутки на ночь в течение 7 дней), в комплексе с натуральным микронизированным прогестероном 36 женщин с бесплодием, вызванным нарушением рецептивности эндометрия вследствие хронического эндометрита на фоне вагинального дисбиоза, у которых после окончания курса терапии была проведена предимплантационная подготовка с переносом эмбриона. Использовались: оценка состояния микробиоты урогенитального тракта – ПЦР (фемофлор-16), измерение pH среды влагалища, критерии Hay/Ison. Пайпель-биопсия эндометрия и иммуногистохимическая оценка рецептивности эндометрия (LIF, LIF-R) проводились на 3-й и 7-й день после пика ЛГ.

Заключение. Представленный опыт комплексной местной терапии женщин с диагнозом «Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза» с использованием препарата, содержащего метронидазол и миконазол, и натурального микронизированного прогестерона в виде вагинального геля может быть полезен практикующим акушерам-гинекологам и другим заинтересованным специалистам.

Ключевые слова: вагинальный дисбиоз, хронический эндометрит, деконтаминация, предимплантационная подготовка, метронидазол, миконазол, натуральный прогестерон

Для цитирования: Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П., Рубина Э.Р., Горринг Х.И., Воронов В.А. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки. *Медицинский совет.* 2020;(3):115–121. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-115-121.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience

Igor O. Borovikov✉, ORCID: 0000-0001-8576-1359, e-mail: bio2302@mail.ru

Irina I. Kutsenko, ORCID: 0000-0003-0938-8286

Vera P. Bulgakova, ORCID: 0000-0002-8388-8644

Edita R. Rubinina, ORCID: 0000-0002-7599-2257

Hava I. Gorring, ORCID: 0000-0002-4039-5700

Valery A. Voronov, e-mail: 43434340@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Vaginal infections of nonspecific etiology caused by microbiocenosis disorder is one of the leading aspects of gynecological morbidity in recent times. According to research statistics, the incidence of such disease varies from 30 to 80% among all inflammatory lower genital tract diseases in women.

Aim of the study: to present the experience of preparation for ART in patients with chronic endometritis against the background of mixed forms of vaginal dysbiosis.

Material and methods. The results of treatment with a drug containing metronidazole and miconazole nitrate (vaginal suppositories once a day at bedtime for 7 days) were studied in combination with natural micronized progesterone in 36 women with infertility caused by endometrial receptivity disorder due to chronic endometritis against the background of vaginal dysbiosis, in whom pre-implantation preparation with embryo transfer was carried out after the end of the therapy. The following were used: assessment of microbiota status of urogenital tract – PCR (femoflor-16), measurement of vaginal environment pH, Hay/Ison criteria, endometrial pipelle biopsy and endometrial immunohistochemical evaluation of endometrial receptivity (LIF, LIF-R) on the 3rd and 7th days after LH peak.

Conclusion. The presented experience of complex local therapy of women diagnosed with “Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis” using a drug containing metronidazole and miconazole and natural micronized progesterone in the form of vaginal gel can be useful for practicing obstetricians-gynecologists and other interested specialists.

Keywords: vaginal dysbiosis, chronic endometritis, decontamination, pre-implantation preparation, metronidazole, miconazole, natural progesterone

For citation: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P., Rubinina E.R., Gorring H.I., Voronov V.A. Infertility against the background of chronic endometritis and vaginal dysbiosis: preimplantation preparation experience. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):115–121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-115-121.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ведущих аспектов гинекологической заболеваемости на современном этапе являются вагинальные инфекции неспецифической этиологии, обусловленные нарушением микробиоценоза. Частота такой патологии варьирует, по данным различных исследователей, от 30 до 80% среди всех воспалительных заболеваний нижнего отдела женских гениталий [1–4]. Бактериальный вагиноз (БВ), или вагинальный дисбиоз (ВД), – мультифакториальный синдром невоспалительного характера, обусловленный нарушением вагинального гомеостаза (в первую очередь биоценоза) и характеризующийся замещением недостаточного количества лактобактерий условно-патогенными микроорганизмами. При этом общее количество бактерий увеличивается до 10^9 – 10^{10} КОЕ/мл [1, 5, 6]. В норме во влагалище основной флорой служат *Lactobacillus spp.* (более 95% всей микрофлоры влагалища), а соотношение анаэробной и аэробной микрофлоры составляет 10:1 [4–8]. Лактобактерии обладают способностью перерабатывать гликоген в молочную кислоту, тем самым повышая кислотность влагалища, также они способны синтезировать перекись водорода, что в конечном счете подавляет рост условно-патогенных микроорганизмов. При снижении количества лактобактерий нормальная микрофлора замещается на условно-патогенную (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Fusobacterium spp.*, *Mobiluncus spp.* и др.) [9]. В последнее время в научных и клинических исследованиях все чаще наблюдается сочетание вагинальных дисбиотических нарушений с наличием грибов рода *Candida* [9–12].

Картина вагинального дисбиоза манифестируется длительными вагинальными белями с неприятным запахом, дисурическими расстройствами, диспареунией. Часто данные локальные дисбиотические расстройства служат кофактором, приводящим к репликации папиллома-вирусов и злокачественным поражениям шейки матки [7–10, 13]. Кроме того, хроническое рецидивирующее течение данного заболевания с персистированием большого количества условно-патогенной микрофлоры способствует распространению инфекции с поражением

эпителия полости матки, развитием хронического эндометрита и бесплодия [14–20]. В настоящий момент в клинической гинекологической практике имеется достаточное количество лекарственных средств для терапии ВД, однако нерационально подобранное лечение, недостаточные дозы и длительность применения медикаментов ведут к ее неэффективности [16–19, 21].

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования явилось:** представить опыт подготовки к проведению вспомогательных репродуктивных технологий infertильных пациенток с хроническим эндометритом на фоне смешанных форм вагинального дисбиоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 36 женщин с бесплодием (первичным и вторичным) и хроническим эндометритом (ХЭ) на фоне смешанных форм вагинального дисбиоза (ВД), включенных в протокол подготовки к ВРТ (шифр по МКБ-10: №89. Другие невоспалительные заболевания влагалища; №71.1 Хронические воспалительные болезни матки; №97.8 Другие формы женского бесплодия). Обследование женщин проводилось согласно Приказу МЗ РФ от 30.08.2012 г. №107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». База исследований – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, центр репродукции и генетики ООО «Клиника Екатерининская» г. Краснодара.

Все пациентки получали локальную терапию комплексным препаратом, содержащим метронидазол и миконазол (Нео-Пенотран Форте), по 1 суппозиторию 1 раз в сутки на ночь в течение 7 дней интравагинально и натуральный микронизированный прогестерон (Крайнон) (гель для вагинального применения) в количестве 1,125 г (90 мг прогестерона – 1 аппликатор) 1 раз в сутки начиная с дня переноса эмбриона до 12 недель с момента клинически подтвержденной беременности. После данной терапии проводилась контаминация лакто-

бактериями и нормализация уровня кислотности влагалищного содержимого.

Критерии включения:

- возраст 25–40 лет;
- овуляторный менструальный цикл, гормоны гипоталамо-гипофизарной системы, яичников, надпочечников и щитовидной железы в пределах возрастной нормы;
- критерии Amsels положительные, ПЦР-детекция *G. vaginalis* и/или *A. vaginae* и других условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с ВД в концентрации не менее 10^6 ГЭ/мл;
- отсутствие тяжелой соматической патологии и злокачественных новообразований;
- отсутствие противопоказаний (Приказ МЗ РФ №107н);
- информированное добровольное согласие на проведение исследования.

15 здоровых женщин включены в группу иммунологического контроля.

Методы исследования: общеклиническое; бактериоскопия отделяемого из цервикального канала и влагалища; ПЦР-РВ для определения условно-патогенной микрофлоры (фемофлор-16); рН-метрия вагинального содержимого (кольпотест). Оценка вагинального дисбиоза проводилась по критериям Hay/Ison (микроскопия окрашенного по Граму мазка). Степень 0: нет связи с бактериальным вагинозом, определяются только эпителиальные клетки, отсутствуют лактобактерии, что свидетельствует о недавней терапии антибиотиками; степень 1 (норма): преобладают лактобактерии; степень 2 (промежуточная): смешанная флора со сниженным количеством лактобактерий, а также присутствуют морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*; степень 3 (бактериальный вагиноз): преобладают морфотипы *Gardnerella* или *Mobiluncus*, присутствуют ключевые клетки, небольшое количество или отсутствие лактобактерий; степень 4: нет связи с бактериальным вагинозом, только грамположительные кокки, отсутствие лактобактерий (флора, соответствующая анаэробному вагинозу). Гистологическое исследование (пайпель-биопсия) эндометрия под УЗ-контролем на 6–8-й день после овуляции с оценкой количества клеток поверхностного эпителия со зрелыми пиноподиями. Концентрация LIF и LIF-R в образцах цервикальной слизи определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) (тест-система Bender Medsystems, USA) с учетом результатов на планшетный спектрофотометр Expertplus (ng/ml).

Метронидазол (Metronidazole, 5-нитроимидазол) – бактерицидный препарат активен в отношении простейших (*Trichomonas vaginalis*), облигатных анаэробов (Грам- – *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.*; Грам+ – *Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.* и факультативных анаэробов – в первую очередь *Gardnerella vaginalis*) и включен в рекомендации IUSTI (2018) по лечению влагалищных выделений в качестве альтернативного варианта терапии бактериального вагиноза [10–11, 13, 21]. Миконазола нитрат (Miconazole) обладает фунгицидными и фунгистатическими эффектами, связанными с торможением синтеза эргостерола в оболочке и плазматических

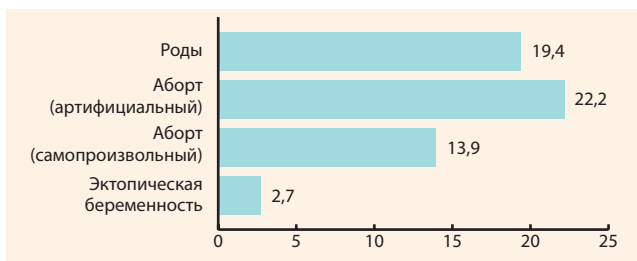
мембранах патогенных грибов с нарушением проницаемости клеточной стенки, что вызывает ее гибель.

Комплаентность лечения оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грина): комплаентные пациентки набирали 4 балла (2 балла и менее – «неприверженные», 3 балла – «недостаточно приверженные») [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдалось 36 женщин в возрасте 25–40 лет (средний возраст – $30,9 \pm 4,1$ года) с диагнозом «Хронический эндометрит» и «Вагинальный дисбиоз», включенных в протокол для проведения экстракорпорального оплодотворения. Исследования показали отсутствие прямой зависимости infertility от возраста и социальных причин. Средний возраст менархе составил $11,9 \pm 1,3$ года, полового дебюта – $17,9 \pm 2,1$ года ($p < 0,05$). Анализ паритета исследуемых пациенток выявил наличие родов в анамнезе у 7/36 (19,4%) женщин. Преждевременные роды в анамнезе зафиксированы у 2/36 (5,5%) женщин, эктопическая беременность была у 1/36 (2,7%) пациенток, самопроизвольные аборты и неразвивающаяся беременность зарегистрированы в сумме у 5/36 (13,9%) пациенток, искусственные аборты в анамнезе – у 8/36 (22,2%) пациенток (рис. 1).

● Рисунок 1. Репродуктивный анамнез (36 пациенток), %
● Figure 1. Reproductive history (36 patients), %

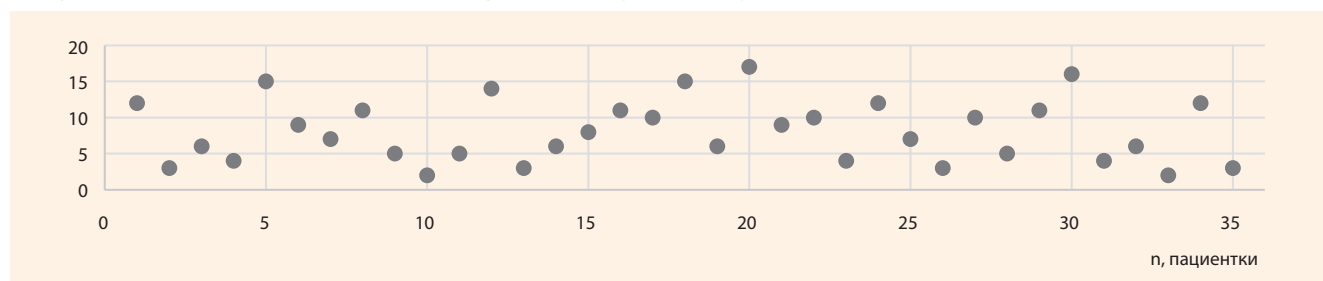


В структуре гинекологической патологии у всех пациенток был выявлен хронический эндометрит, который и явился основной причиной нарушения репродуктивности эндометрия. Средняя продолжительность бесплодия составила $3,1 \pm 0,4$ года. Более половины пациенток (19/36 – 52,8%) в анамнезе имели две и более неудачные попытки ЭКО.

У подавляющего большинства женщин исследуемой группы зарегистрированы жалобы на бели разной интенсивности (чаще всего с неприятным запахом), зуд, жжение в области вульвы, диспареунию (рис. 1). Объективное исследование (влагалищное исследование в зеркалах) у всех женщин выявило воспалительные изменения слизистых влагалища и вульвы, цервицит (15/36 – 41,6% пациенток). Средняя pH вагинального секрета составляла $6,5 \pm 1,4$.

Микроскопическая оценка вагинального микробиома выявила нарушения, характерные для смешанного вагинального дисбиоза, – «ключевые клетки» были обнаружены у 32 из 36 пациенток (86,1%), мицелий и клетки дрож-

- **Рисунок 2.** Количество лейкоцитов в вагинальных мазках (36 пациенток)
 ● **Figure 2.** Number of white blood cells in vaginal smears (36 patients)

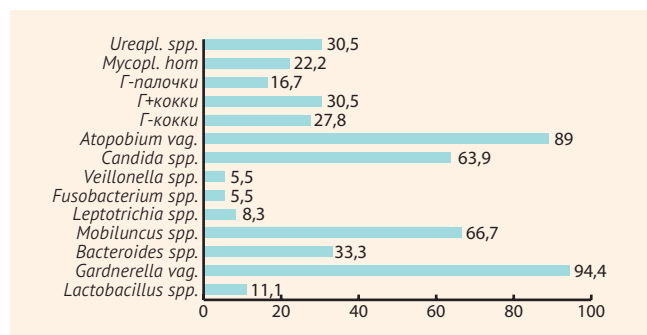


жевых грибов – у 24 из 36 (66,7%) с явным уменьшением количества *Lactobacillus spp.* Лейкоциты вагинальных мазков, соответствующие понятию нормы (4–10 в поле зрения), определялись у 11/36 (30,6%) пациенток, выше 10 – у 16/36 (44,4%), ниже 4 – у 9/36 (25,0%) (рис. 2).

Оценка признаков бактериального вагиноза (критерии Hay/Ison) выявила промежуточную (II) степень у 21/36 (58,3%) и бактериальный вагиноз (III степень) у 15/36 (41,7%) женщин.

Детекция влагалищной микрофлоры (фемофлор-16) выявила присутствие в большом титре факультативно-анаэробных бактерий: *Gardnerella vaginalis* – у 34/36 (94,4%) пациенток, *Atopobium vaginae* – у 32/36 (89,0%), *Mobiluncus spp.* – у 24/36 (66,7%), *Bacteroides spp.* – у 12/36 (33,3%) и кокковой микрофлоры в сумме у 21/36 (58,3%) (рис. 3). *Mycoplasma hominis* в титре больше 10^4 ГЭ/мл выявлена у 8/36 (22,2%), *Ureaplasma parvum* – у 11/36 (30,5%) женщин исследуемой группы.

- **Рисунок 3.** Морфотипы вагинальной микробиоты (36 пациенток)
 ● **Figure 3.** Morphotype of vaginal microbiota (36 patients)



Оценка имплантационного потенциала эндометрия проводилась после его пайпель-биопсии на 3-й и 7-й дни естественного менструального цикла (морфологическое и иммуногистохимическое исследование с определением маркеров рецептивности). Определено наличие секреторной трансформации у всех женщин, включенных в исследование. Наиболее часто (17/36 – 47,2% женщин) определялась поздняя стадия фазы секреции (табл.). При морфологическом исследовании пиноподий в поверхностном эпителии эндометрия преобладали биоптаты с низким их количеством (<20%) – 28/36 (77,8%) пациенток (табл.).

- **Таблица.** Морфология эндометрия (фаза секреции) и биоптаты со зрелыми пиноподиями (36 пациенток)
 ● **Table.** Endometrial morphology (phase of secretion) and number of biopsy with mature pinopodii (n = 36)

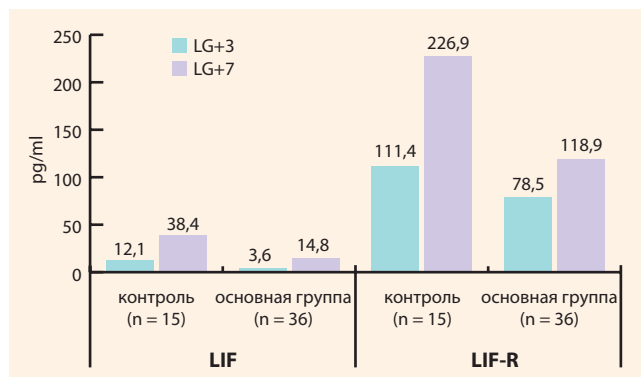
стадия фазы секреции	п	%	количество пиноподий	п	%
ранняя	8	22,3	2	28	77,8
средняя	11	30,5	3	7	19,4
поздняя	17	47,2	≥4	1	2,8

При исследовании концентрации LIF и LIF-R в цервикальной слизи выявлено существенное, по сравнению с контролем (15 здоровых женщин, у которых на 3-й и 7-й день после пика ЛГ производился забор цервикальной слизи), достоверное ($p < 0,001$) снижение как LIF и в 3-й, и в 7-й день после пика ЛГ – $3,6 \pm 0,7$ и $14,8 \pm 2,7$ pg/ml, так и LIF-R – $78,5 \pm 4,2$ и $118,9 \pm 9,3$ pg/ml, т.е. экспрессия в период «окна имплантации» (ЛГ+7) классических маркеров рецептивности при хроническом эндометрите имела тенденцию к падению, что свидетельствует о выраженных нарушениях рецептивности эндометрия со снижением его имплантационных свойств (рис. 4).

В течение проводимой терапии 2 женщины не явились на контрольное обследование, таким образом, в окончательном исследовании осталось 34 пациентки.

Клиническая эффективность. На 7-й день после окончания терапии зарегистрировано значимое снижение симптомов вагинального дисбиоза – вагинальные выде-

- **Рисунок 4.** Экспрессия LIF и LIF-R в цервикальной слизи
 ● **Figure 4.** LIF and LIF-R concentration in cervical mucus



ления с неприятным запахом исчезли у 32 (94,1%) пациенток, зуд и жжение в области наружных половых органов остались лишь у одной – 2,9% женщин. Через месяц после окончания лечения клинической симптоматики не было выявлено ни у одной пациентки. pH вагинального секрета после деконтаминационной терапии уменьшилась с 6,5 до 4,2. Бактериоскопическая оценка вагинального дисбиоза (критерии Hay/Ison) на 7-й день после окончания терапии показала 1-ю степень (норма) у 31/34 (91,2%) пациенток, 2-я степень (промежуточная) определена у 2/34 (5,9%) пациенток, 3-я степень вагинального дисбиоза не зарегистрирована ни у одной из женщин, получавших Нео-Пенотран® Форте. Через месяц оценка по критериям Hay/Ison показала аналогичные данные.

Микробиологическая эффективность. Оценка микробиологической эффективности терапии вагинальных дисбиозов (фемофлор-16) также показала значимое повышение концентрации лактобактерий – нормальные концентрации лактофлоры зарегистрированы у 29/34 (85,3%) пациенток.

Снижение количества *Gardnerella vaginalis* у 2/34 (5,9%) и *Atopobium vaginae* у 1/34 (2,9%), уменьшение количества грибов рода *Candida spp.* отсутствовали у 31/34 (91,2%)

пациенток. Отмечено снижение количества грамположительной и грамотрицательной микрофлоры (рис. 5).

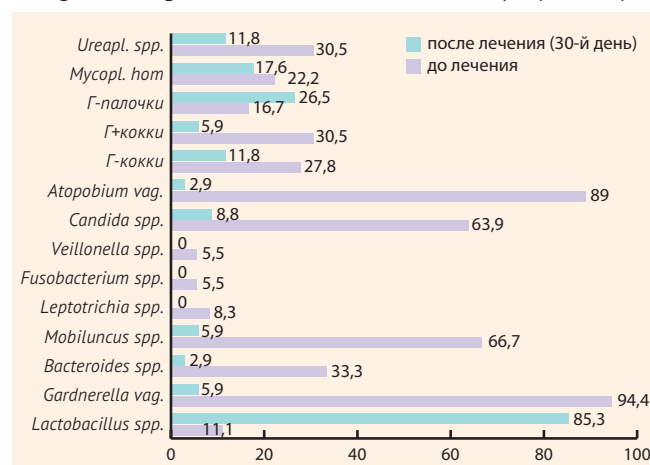
На фоне деконтаминационной терапии (Нео-Пенотран® Форте) и предимплантационной подготовки микронизированными прогестеронами (Крайнон) уровни LIF и LIF-R в «окно имплантации» (ЛГ+7) увеличивались до $33,1 \pm 2,4$ и $219,9 \pm 8,4$ pg/ml соответственно и достигли практически значений контроля ($p < 0,005$).

Биохимическая беременность состоялась у 7/34 (17,6%) женщин. Имплантация и клиническая беременность была констатирована у 11/34 (32,3%) пациенток.

Комплаентность. Все пациентки, включенные в данный клинический протокол, выполняли соответствующие рекомендации по деконтаминационной терапии с предимплантационной подготовкой. Местные побочные реакции в виде зуда, жжения и дискомфорта в области половых органов отмечены у 2/34 (5,9%) женщин, но этот эффект обе пациентки определили как умеренный, что позволило им продолжить терапию. Системных побочных эффектов не зарегистрировано. Оценке комплаентности лекарственных препаратов, включенных в исследование, по шкале Мориски – Грина, равной 4 баллам, соответствовали 31/34 (91,2%) пациентки.

● **Рисунок 5.** Вагинальная микробиота после лечения (34 пациентки)

● **Figure 5.** Vaginal microbiota after treatment (34 patients)



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опыт комплексной местной терапии женщин с диагнозом «Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза» с использованием препарата, содержащего метронидазол и миконазол (Нео-Пенотран® Форте), показал следующее: клиническое улучшение отметили 94,1% больных, нормализация лактофлоры установлена у 85,3% женщин, уменьшение порогового количества условно-патогенной микрофлоры и грибов рода *Candida* выявлено у 91,2% пациенток. Нормализация вагинальной pH, первая степень оценки бактериального мазка по критериям Hay/Ison наблюдались у 92,6% женщин.

Поступила / Received / 02.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 28.02.2020
Принята в печать / Accepted 03.03.2020

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Боровиков И.О., д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; Куценко И.И., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Написание текста – Боровиков И.О., д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент; Куценко И.И., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Редактирование – Куценко И.И., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор.

Сбор и обработка материала – Рубинина Э.Р., аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; Булгакова В.П., врач акушер-гинеколог центра репродукции и генетики ООО «Клиника Екатерининская», аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; Горринг Х.И., аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; Воронов В.А., студент 6-го курса лечебного факультета.

Статистическая обработка данных – Булгакова В.П., врач акушер-гинеколог центра репродукции и генетики ООО «Клиника Екатерининская», аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии.

Contribution of authors

Research concept and design – Borovikov I.O., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Kutsenko I.I., Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, professor.

Writing of the text – Borovikov I.O., Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Kutsenko I.I., Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, professor.

Edited by – Kutsenko I.I., Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, professor.

Material gathering and processing – Rubinitina E.R., Graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Bulgakova V.P., obstetrician-gynecologist of the Center of Reproduction and Genetics LLC "Clinic Ekaterinskaya", Graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Gorring H.I., Graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Voronov V.A., sixth-year student of the Faculty of Medicine.

Statistical processing of data – Bulgakova V.P., obstetrician-gynecologist of the Center of Reproduction and Genetics LLC "Clinic Ekaterinskaya", Graduate student, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

Список литературы

- Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Е. Подходы к лечению бактериального вагиноза. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(2):174–177. doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
- Мурашко А.В., Мурашко А.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. *Медицинский Совет*. 2015;(11):80–83. doi: 10.21518/2079-701X-2015-11-80-83.
- Вдовиченко Ю.П., Гопчук Е.Н. Бактериальный вагиноз – монотерапия комбинированными препаратами. *Здоровье женщины*. 2016;(1):132–136. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26678170>.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В., Князева Т.П. Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения. *РМЖ*. 2018;(2):48–53. Режим доступа: http://wchjournal.com/en/articles/ginekologiya/Sovremennye_podhody_kverifikacii_diagnoza_bakterialnogo_vaginoza_itaktike_vedeniya/#ixzz6GYVpJzSM.
- Булгакова В.П., Боровиков И.О. Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):67–75. doi: 10.17116/repro20182406167.
- Бибнева Т.Н., Дикке Г.Б. Коррекция рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология*. 2018;(9):40–47. doi: 10.18565/aig.2018.9.55-60.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. Опыт клинического менеджмента смешанных инфекций урогенитального тракта у женщин. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;(1):26–32. doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32.
- Провоторова Т.В. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(2):32–38. doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
- Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата неопенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. *Молодой ученый*. 2015;(6):283–287. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/86/16389>.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Бактериальный вагиноз, сочетанный с цервицитом: эффективность лечения. *Доктор.Ру*. 2018;6(150):30–33. doi: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33.
- Доброхотова Ю.Е., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018;1(1):82–87. doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
- Ravel J., Brotman R., Gajer P., Ma B., Nandy M., Fadrosh D.W. et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2013;1(1):29. doi: 10.1186/2049-2618-1-29.
- Михеева Ю.В., Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Современный подход к лечению осложненной эктопии шейки матки. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016;10(2):24–31. doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031.
- Grice E.A., Segre J.A. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151–170. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814.
- Macklaim J., Fernandes A., Di Bella J. et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):12. doi: 10.1186/2049-2618-1-12.
- Macklaim J., Gloor G., Anukam K., Cribby S., Reid G. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4688–4695. doi: 10.1073/pnas.1000086107.
- Donnarumma G., Molinaro A., Cimini D. et al. *Lactobacillus crispatus* L1: high cell density cultivation and exopolysaccharide structure characterization to highlight potentially beneficial effects against vaginal pathogens. *BMC Microbiol*. 2014;14:137. doi: 10.1186/1471-2180-14-137.
- Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505–523. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.
- Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

References

- Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Approaches to the treatment of bacterial vaginosis. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(2):174–177. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-174-177.
- Murashko M.P., Murashko A.A. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(11):80–83. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2015-11-80-83.
- Vdovychenko Yu.P., Gopchuk E.N. Bacterial vaginosis – compliant therapy with the combined preparations. *Zdorov'e zhenshchiny = Health of woman*. 2016;(1):132–136. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26678170>.
- Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214. doi: 10.1038/nature11234.
- Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Knyazeva T.P. Current approaches to the verification of bacterial vaginosis diagnosis and treatment tactics. *RMZH = RMJ*. 2018;(2):48–53. (In Russ.) Available at: http://wchjournal.com/en/articles/ginekologiya/Sovremennye_podhody_kverifikacii_diagnoza_bakterialnogo_vaginoza_itaktike_vedeniya/#ixzz6GYVpJzSM.
- Bulgakova V.P., Borovikov I.O. Use of micronized natural progesterone as preparation for assisted reproductive technologies in patients with uterine infertility factor. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):67–75. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20182406167.
- Bebneva T.N., Dikke G.B. Recurrent vaginal biocenotic disorders associated with bacterial vaginosis in pregnant women with HPV infection. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(9):40–47. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.9.55-60.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z., Schneider G. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
- Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubina E.R. Experience of clinical management of mixed urogenital tract infections in women. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;(1):26–32. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-26-32.
- Provotorova T.V. Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent vaginal biocenosis disorders. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(2):32–38. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
- Minayev N.N., Provotorova T.V. Remote results of the drug neo-penotran forte for the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2015;(6):283–287. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/86/16389>.
- Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. The Effectiveness of Treatment for Bacterial Vaginosis and Concomitant Cervicitis. *Doctor.Ru*. 2018;6(150):30–33. (In Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-30-33.
- Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. *RMZH. Mat' i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):82–87. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
- Ravel J., Brotman R., Gajer P., Ma B., Nandy M., Fadrosh D.W. et al. Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome*. 2013;1(1):29. doi: 10.1186/2049-2618-1-29.
- Mikheeva Y.V., Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. A Modern approach to the treatment of complicated ectopia of the cervix. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(2):24–31. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347.2016.10.2.024-031.
- Grice E.A., Segre J.A. The human microbiome: our second genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2012;13:151–170. doi: 10.1146/annurev-genom-090711-163814.
- Macklaim J., Fernandes A., Di Bella J. et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis. *Microbiome*. 2013;1(1):12. doi: 10.1186/2049-2618-1-12.
- Macklaim J., Gloor G., Anukam K., Cribby S., Reid G. At the crossroads of vaginal health and disease, the genome sequence of *Lactobacillus iners* AB-1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(Suppl 1):4688–4695. doi: 10.1073/pnas.1000086107.
- Donnarumma G., Molinaro A., Cimini D. et al. *Lactobacillus crispatus* L1: high cell density cultivation and exopolysaccharide structure characterization to highlight potentially beneficial effects against vaginal pathogens. *BMC Microbiol*. 2014;14:137. doi: 10.1186/1471-2180-14-137.
- Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):505–523. doi: 10.1016/j.ajog.2013.05.006.
- Sherrard J., Wilson J., Donders G., Mendling W., Jensen J.S. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018;29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.
- Morisky D., Green L., Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 2006;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.

Информация об авторах:

Боровиков Игорь Олегович, д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: bio2302@gmail.com

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: luzum69@mail.ru

Булгакова Вера Павловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Рубинина Эдита Рубеновна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Горринг Хава Израиловна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Воронов Валерий Александрович, студент 6-го курса лечебного факультета, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: 43434340@mail.ru

Information about the authors:

Igor O. Borovikov, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0001-8576-1359; e-mail: bio2302@mail.ru

Irina I. Kutsenko, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: luzum69@mail.ru

Vera P. Bulgakova, Graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0002-8388-8644

Edita R. Rubinina, Graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0002-7599-2257

Hava I. Gorring, Graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; ORCID: 0000-0002-4039-5700

Valery A. Voronov, sixth-year student of the Faculty of Medicine, State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: 43434340@mail.ru

Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка

С.И. Гамидов^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9128-2714, e-mail: safargamidov@yandex.ru

Т.В. Шатылко¹, ORCID: 0000-0002-3902-9236, e-mail: dialectic.law@gmail.com

К.И. Ли¹, ORCID: 0000-0001-5925-5647, e-mail: kostya_lee_1991@mail.ru

Н.Г. Гасанов¹, ORCID: 0000-0003-4695-9789, e-mail: natiqhasan@gmail.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Эмпирическая терапия мужского бесплодия применяется как самостоятельный вид лечения при идиопатическом бесплодии, а в других ситуациях может дополнять основную терапию. Известны зарекомендовавшие себя патогенетические методы лечения мужского бесплодия при инфекции половых желез, гипогонадотропном гипогонадизме, нарушении эякуляции. Однако перспективы эмпирического лечения мужского бесплодия до конца неясны. Большой популярностью пользуются комбинированные антиоксидантные препараты, включающие в себя широкий набор подобных веществ. Однако их молекулы существенно отличаются друг от друга по структуре, химическим свойствам и набору биологических функций, поэтому относительно их сочетаемости друг с другом возникает целый ряд вопросов, заслуживающих отдельного обсуждения.

Антиоксиданты, такие как различные водорастворимые и жирорастворимые витамины, коэнзим Q10, цинк и карнитины, широко применяются в составе терапии для уменьшения повреждения сперматозоидов, вызванного окислительным стрессом. Они широко доступны и недороги по сравнению с другими методами лечения. Хотя еще нет результатов крупных рандомизированных контролируемых испытаний, накоплена определенная доказательная база, которая показывает, что прием пероральных антиоксидантов приводит к улучшению основных параметров спермы и возрастанию частоты рождения детей. Существует множество антиоксидантных добавок в разных лекарственных формах, с различным составом и режимом применения. В данной статье мы разобрали влияние основных применяемых веществ, обладающих антиоксидантным действием, на параметры спермы, необходимость их сочетанного применения и роль этих веществ в организме.

Ключевые слова: антиоксидантная защита, мужское бесплодие, окислительный стресс, терапия, фрагментация ДНК, сперматозоиды, карнитин, аргинин, коэнзим Q10, витамин E, селен, цинк, карнозин

Для цитирования: Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Ли К.И., Гасанов Н.Г. Роль антиоксидантных молекул в терапии мужского бесплодия и подготовке мужчины к зачатию ребенка. *Медицинский совет.* 2020;(3):122–129. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-122-129.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of antioxidant molecules in the treatment of male infertility and the preparation of a man for conception

Safar I. Gamidov^{1,2}, ORCID: 0000-0002-9128-2714; e-mail: safargamidov@yandex.ru

Taras V. Shatylo¹, ORCID: 0000-0002-3902-9236, email: dialectic.law@gmail.com

Konstantin I. Li¹, ORCID: 0000-0001-5925-5647; e-mail: kostya_lee_1991@mail.ru

Natig G. Gasanov¹, ORCID: 0000-0003-4695-9789; e-mail: natiqhasan@gmail.com

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Empirical therapy of male infertility is used as a stand-alone type of treatment in idiopathic infertility, and in other situations can complement basic therapy. There are well-known pathogenetic methods of male infertility treatment applied in case of reproductive gland infection, hypogonadotropic hypogonadism, ejaculation disorders. However, the prospects of empirical treatment of male infertility are not fully clear. Combined antioxidant drugs are very popular, which include a wide range of similar substances. However, their molecules significantly differ from each other in structure, chemical properties and set of biological functions, therefore, there is a number of questions that deserve separate discussion regarding their compatibility with each other.

Antioxidants such as various water-soluble and fat-soluble vitamins, coenzyme Q10, zinc and carnitines are widely used in its composition to reduce sperm damage caused by oxidative stress. They are widely available and inexpensive compared to other methods of treatment. Although there are no results of large randomized controlled trials yet, there is some evidence that taking oral antioxi-

dants improves the basic parameters of sperm and increases the frequency of childbirth. There are many antioxidant supplements in different dosage forms, with different compositions and modes of use. In this article, we have analyzed the effect of the main antioxidant substances used on semen parameters, the need for their combined use and the role of these substances in the body.

Keywords: antioxidant protection, male infertility, oxidative stress, therapy, DNA fragmentation, sperm, carnitine, arginine, Coenzyme Q10, Vitamin E, selenium, zinc, carnosine

For citation: Gamidov S.I., Shatylo T.V., Li K.I., Gasanov N.G. Role of antioxidant molecules in the treatment of male infertility and preparation of a man for conception. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):122–129. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-122-129.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эмпирическая терапия мужского бесплодия назначается тогда, когда не удается выявить модифицируемые факторы патогенеза либо в виде дополнения к основной этиотропной терапии. В большом числе случаев бесплодие действительно оказывается идиопатическим, и у должным образом отобранных пациентов этот вид лечения может привести к значительному улучшению показателей спермиологических исследований и репродуктивных результатов [1, 2]. Клинический опыт показывает, что антиоксидантными препаратами нельзя пренебрегать и при тяжелых формах мужского бесплодия, когда результативность применения вспомогательных репродуктивных технологий будет во многом зависеть от качества немногочисленных сперматозоидов, полученных из эякулята или тестикулярной ткани [3, 4].

Наиболее безопасным и часто применяемым видом эмпирической терапии бесплодия у мужчин является антиоксидантная терапия, суть которой заключается в применении биологически активных добавок с компонентами, способными уменьшать неблагоприятное воздействие оксидативного стресса на сперматозоиды [5, 6]. Этими компонентами могут быть витамины А и Е, коэнзим Q10, L-карнитин, селен, цинк и некоторые другие вещества. Молекулы антиоксидантных препаратов значительно отличаются друг от друга по структуре, химическим свойствам и набору биологических функций, поэтому относительно их сочетаемости друг с другом возникает целый ряд вопросов, заслуживающих отдельного обсуждения. В первую очередь это касается понимания механизмов их действия.

НЕФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

Антиоксидантная защита организма представлена ферментной и неферментной антиоксидантными системами. К ферментам, реализующим защиту от оксидативного стресса, относят супероксиддисмутазу, пероксидазу, каталазу и глутатионредуктазу. Функция неферментных антиоксидантов сводится к способности связывать свободные радикалы. Очевидно, что по отдельности эти системы антиоксидантной защиты неполноценны и только вместе оказываются способны предотвратить окислительное повреждение клеточных структур. Следовательно, идеальный препарат для терапии мужского бесплодия, ассоциированного с

оксидативным стрессом, должен стимулировать работу обеих систем. С неферментными антиоксидантами все достаточно просто, так как достаточно обеспечить их поступление в достаточном количестве в организм. Ярким примером является L-карнитин, который играет важную роль в окислении жирных кислот, защищая митохондрии от токсичных продуктов метаболизма благодаря своим антиоксидантным свойствам. L-карнитин выделяется эпителиальными клетками в просвет семенных канальцев и канальцев придатка. Его концентрация в эпидидимальной плазме примерно в 2000 раз выше, чем в сыворотке крови, что связано с важной ролью, которую он играет в созревании, метаболизме и обеспечении подвижности сперматозоидов. В клинических исследованиях демонстрировалось положительное влияние добавок с L-карнитином на подвижность, жизнеспособность и целостность ДНК сперматозоидов [7]. Balercia et al. продемонстрировали четкий положительный эффект добавок с L-карнитином в отношении кинетики сперматозоидов, который, однако, не отразился на их суммарной прогрессивной подвижности [8]. Положительное влияние на общую и прогрессивную подвижность после 3 месяцев терапии зафиксировали Lombardo et al. [9]. Еще в нескольких работах отражена положительная корреляция между концентрацией карнитина в семенной плазме и подвижностью сперматозоидов [10, 11].

Другим элементом неферментной системы антиоксидантной защиты, дефицит которого можно относительно легко восполнить с помощью БАД, является селен. Отмечено, что семенная плазма бесплодных мужчин независимо от характера изменений в спермограмме (олигозооспермия, тератозооспермия, астенозооспермия) содержит меньшее количество микроэлементов, в том числе и селена [12]. С другой стороны, в работе Chinyere Nsonwu-Anyanwu et al. наблюдалась более высокая концентрация селена в сперме при азооспермии и олигозооспермии, что может являться результатом защитной физиологической реакции, направленной на снижение концентрации активных форм кислорода в эякуляте [13]. Вероятно, концентрация селена и других микроэлементов зависит не столько от изменений в спермограмме, сколько от наличия или отсутствия их дефицита на уровне макроорганизма, хотя доказательной базы для рутинной оценки содержания селена в семенной плазме при бесплодии пока недостаточно [14].

Токоферол (витамин Е) также является одним из важнейших соединений, необходимых для поддержания репродуктивной функции. Это мощный антиоксидант,

активность которого синергистически усиливается при сочетании с селеном [15]. В исследовании McPherson et al. добавка, содержащая витамин Е и селен, эффективно уменьшала проявления оксидативного стресса сперматозоидов у самцов мышей с алиментарно индуцированным ожирением, что проявлялось не только в изменениях спермиологических показателей, но и в улучшении кинетики развития эмбриона у самок после оплодотворения [16].

Витамин А (ретинол) считается эффективным средством повышения неспецифической резистентности организма, стимуляции иммуноактивности. Обладая значительным синергизмом с α -токоферолом, ретинол также участвует в защите биологических мембран от повреждения их прооксидантами посредством ингибирования неферментативного окисления липидов [17].

Поиск вариантов лечения мужского бесплодия, связанного с ожирением, остается актуальной проблемой [18].

ФЕРМЕНТНЫЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ

Нормализовать работу ферментных антиоксидантных систем труднее, так как наше понимание их биохимии остается недостаточно глубоким, чтобы фармакологически стимулировать их активность на клеточном уровне. Синтаза оксида азота (NO-синтаза) не является элементом ферментной антиоксидантной системы в классическом понимании, но от особенностей работы этого энзима зависит риск развития повреждения клеточных структур свободными радикалами. Установлено, что при низкой концентрации L-аргинина синтезируется небольшое количество NO, реагирующее с активным кислородом с образованием опасного для клетки пероксинитрит-иона. Однако при достаточной концентрации L-аргинина эндотелий продуцирует больше NO и меньше пероксинитрита [19]. Аминокислота аргинин считается одним из положительных регуляторов мужской репродуктивной функции, преимущественно за счет участия в NO-зависимых биологических механизмах [20]. Изучение его влияния на сперматогенез проводилось преимущественно на лабораторных и сельскохозяйственных животных. Так, Zhang et al. указали на защитный эффект аргинина при воздействии Т-2-токсина на яички мышей-самцов [21]. Было продемонстрировано влияние добавления L-аргинина в пищу на качество спермы, уровень тестостерона в крови и гистологический индекс сперматогенеза у домашней птицы [22]. Группа Chen et al. изучали протективное действие L-аргинина у самцов свиней при тепловом стрессе, добившись у подопытных животных повышения антиоксидантной способности семенной плазмы и оптимизации стероидогенеза [23, 24]. В условиях *in vitro* аргинин успешно продлевал срок хранения сперматозоидов перед последующей шеечной инсеминацией [25]. Есть основания говорить о благотворном влиянии L-аргинина и на активность человеческих сперматозоидов, поскольку существуют данные о неодинаковой активности различных путей метаболизма аргинина у фертильных и инфертильных мужчин [26].

Коэнзим Q10 – важный компонент БАД, которые изучались в рандомизированных контролируемых исследованиях у мужчин с бесплодием [27]. Эта молекула присутствует во всех тканях организма. Максимальное содержание его наблюдается в митохондриях сперматозоидов, обеспечивающих клеточное дыхание и энергию для движения клетки. Nadjarzadeh et al. указали, что на фоне поступления коэнзима Q10 не только улучшаются спермиологические параметры, но и повышается активность каталазы и супероксиддисмутазы [28]. Существует значительная отрицательная корреляция между уровнями коэнзима Q10 и перекиси водорода [29]. Иранские авторы продемонстрировали положительное влияние этого соединения на концентрацию и подвижность сперматозоидов у пациентов с ОАТ-синдромом [30]. В систематическом обзоре подтвержден эффект коэнзима Q10 на количество и подвижность сперматозоидов в эякуляте [31].

АНТИОКСИДАНТНЫЕ МОЛЕКУЛЫ И ЭКСТРЕМАЛЬНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Активные формы кислорода и свободные радикалы, помимо своей отрицательной роли, являются одними из регуляторов биологических функций. Ни один макроорганизм не способен без них существовать, а антиоксидантные системы постоянно сдерживают их активность до приемлемого уровня, что позволяет избежать развития полноценного оксидативного стресса. В то же время организм может подвергаться экстремальным воздействиям с пиками генерации свободных радикалов, которые испытывают антиоксидантную защиту на прочность. Примерами являются воздействие ионизирующего излучения и некоторых химических веществ, в том числе лекарственных препаратов. Нельзя с полной уверенностью утверждать, что сбалансированно работающая «в рутинном режиме» антиоксидантная система окажется здесь устойчивой. Некоторые антиоксидантные молекулы в этих условиях начинают играть более специфичную и важную роль. Например, это карнозин, молекула которого обладает относительно простой структурой и представляет собой дипептид, состоящий из бета-аланина и гистидина. Он обладает способностью связывать активные формы кислорода, инактивировать альдегиды и образовывать хелатные комплексы с ионами металлов. Добавление карнозина в среду *in vitro* приводило к увеличению частоты биения хвостов сперматозоидов и улучшало функцию их митохондрий [32]. В исследовании на животных был продемонстрирован протективный эффект карнозина в отношении толщины слоя герминогенного эпителия и целостности ДНК сперматозоидов после воздействия гамма-излучения [33]. Коэнзим Q10 и цинк также способны выступать в роли протекторов сперматогенеза. В исследованиях на животных коэнзим Q10 защищал тестикулярную ткань от воздействия ионизирующей радиации [34]. Цинк способен защищать ДНК сперматозоидов от повреждения при химиотерапии блеомицином, этопозином и препаратами платины (ВЕР) [35].

Усилению оксидативного стресса могут способствовать и химические факторы, такие как воздействие лекарственных

средств. В исследовании на грызунах была продемонстрирована способность селена снижать выраженность токсического повреждения яичек на фоне воздействия авермектиновых препаратов [36]. Ивермектин и дорамектин способны ухудшать тестикулярную функцию за счет активации перекисного окисления липидов, что позволяет считать эту экспериментальную модель принципиально соответствующей нарушениям фертильности у людей на фоне оксидативного стресса. Важно, что селен и некоторые другие антиоксиданты уменьшают негативное влияние ионов тяжелых металлов на репродуктивную функцию. В сочетании с L-карнитином селен препятствовал развитию тестикулярной токсичности на фоне поступления в организм большого количества кадмия [37]. Обсуждавшийся выше карнозин уменьшал выраженность неблагоприятного влияния свинца на репродуктивные органы самцов крыс [38].

Криоконсервация сперматозоидов, без которой в ряде клинических случаев обойтись невозможно, также приводит к изменениям ультраструктуры сперматозоидов и, главное, повреждению их генетического аппарата. Bahmyari et al. сообщают, что витамин Е защищает от повышения индекса фрагментации ДНК человеческих сперматозоидов в процессе их криоконсервации и оттаивания [39].

С точки зрения клинициста интересно обратить внимание на «тестикулярный стресс», развивающийся в ближайшие месяцы после хирургического лечения варикоцеле и способный сопровождаться транзитным ухудшением показателей спермограммы. Вероятно, патогенез этого феномена похож на ишемически-реперфузионное повреждение тканей в иных ситуациях и тесно связан с развитием оксидативного стресса. Есть данные, что БАД, в том числе с L-карнитином, могут успешно применяться в составе адъювантной терапии после хирургического лечения варикоцеле [40]. Busetto et al. провели плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором одна из групп получала БАД с L-карнитином и L-ацетилкарнитином на протяжении 6 месяцев; они наблюдали увеличение общего количества сперматозоидов и их прогрессивной подвижности на фоне такой терапии, независимо от наличия или отсутствия варикоцеле [41]. Авторы пришли к выводу, что эффект L-карнитина опосредован его воздействием на оксидативный стресс сперматозоидов. Напротив, Sigman et al. в исследовании с похожим дизайном, где пациенты получали терапию в течение 2 лет, не отметили значительного повышения подвижности сперматозоидов [42]. Вероятно, это связано с гетерогенностью популяции бесплодных мужчин и тем, что дефицит тех или иных нутриентов мог наблюдаться у них в разной пропорции. Более того, эффективность антиоксидантной терапии может зависеть от наличия сопутствующих заболеваний. Ярким примером является работа Condorelli et al., в которой продемонстрирована низкая результативность применения L-карнитина с L-ацетилкарнитином у бесплодных мужчин с сахарным диабетом 1-го типа [43]. Этот неожиданный результат может быть связан с дефектом переносчиков молекулы карнитина в придатках яичек. Таким образом, L-карнитин является эффективным компонентом БАД, применяемых при муж-

ском бесплодии, но не может считаться универсальным антиоксидантом и требует комбинирования с другими действующими веществами, особенно в нестандартных клинических ситуациях и пиковой активности оксидативного стресса.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Витамин А нельзя назвать антиоксидантом в прямом значении этого слова. Тем не менее он входит в состав некоторых БАД для лечения мужского бесплодия благодаря своим альтернативным механизмам действия. Современные исследования подтвердили, что ретиноевая кислота является на молекулярном уровне одним из важных регуляторов гаметогенеза у обоих полов [44]. От ретиноевой кислоты, которая является функционально активным метаболитом витамина А, зависит процесс дифференциации сперматогоний [45]. Также витамин А стимулирует дифференцировку клеток Лейдига, а значит, от его поступления в организм может зависеть уровень стероидных половых гормонов [46]. Согласно последним данным, он влияет на уровень оксидативного стресса сперматозоида и может быть одним из участников патогенеза бесплодия, ассоциированного с варикоцеле [47]. Есть данные, указывающие на связь между биохимической активностью ретиноевой кислоты и целостностью гематотестикулярного барьера [48].

Микроэлемент цинк обладает хорошо известной ролью в работе мужской репродуктивной системы и поддержании активности ряда ключевых ферментов [49]. Капацитация сперматозоида сопровождается феноменом перераспределения ионов цинка [50]. Была зафиксирована связь между астенозооспермией и сниженным содержанием цинка в семенной плазме [51]. Существование ассоциации между концентрацией цинка и спермиологическими параметрами подтверждено систематическим обзором и метаанализом в 2016 г. [52].

СОЧЕТАНИЕ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ И ВОДОРАСТВОРИМЫХ КОМПОНЕНТОВ В АНТИОКСИДАНТНЫХ ДОБАВКАХ

Одним из часто обсуждаемых в андрологии вопросов является возможность сочетания химически разнородных компонентов в составе одного комбинированного препарата. В то время как многофункциональность любого комплексного препарата является неоспоримым преимуществом, фармакологическая совместимость активных веществ остается предметом споров. Производители БАД по-разному подходят к решению этой проблемы: ограничивая количество компонентов, разделяя дозу на несколько приемов в течение суток или используя инновационные методы, повышающие совместимость и биодоступность действующих веществ. Оптимальный способ решения этой задачи пока не установлен: для этого требуется проведение рандомизированных контролируемых испытаний. Тем не менее отдельные подходы уже сейчас представляются

перспективными. В частности, при производстве препарата Андродоз применяется технология микрокапсулирования ActiLease, обеспечивающая совместимость жирорастворимых антиоксидантных компонентов, стабильность, а также равномерное плавное высвобождение активных веществ в организме [53]. Необходимость сочетанного применения жирорастворимых антиоксидантов объясняется тем, что процессы неферментативного окисления происходят не только в биомембранах, но и в водной среде клеток. Кроме того, для обеспечения восстановления окисленных форм жирорастворимых антиоксидантов необходимо присутствие их водорастворимых форм [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью эмпирической терапии мужского бесплодия может применяться большое количество веществ с анти-

оксидантными свойствами. Несмотря на принципиально единый механизм действия этих соединений, существуют некоторые различия в их спектре активности и особенности применения в различных клинических ситуациях. Для достижения максимальной эффективности предпочтительна комбинированная терапия с сочетанием разных антиоксидантных компонентов. Хорошим примером такой БАД является отечественный препарат Андродоз. Заслуживает внимания возможность применения подобных препаратов не только в рамках лечения бесплодия, но и для подготовки условно здоровых мужчин к зачатию, что особенно актуально для лиц, работающих в неблагоприятных условиях и контактирующих с вредными химическими и физическими факторами.



Поступила / Received 11.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2020

Принята в печать / Accepted 27.03.2020

Список литературы

- Безруков Е.А., Проскура А.В. Влияние факторов окружающей среды и образа жизни на репродуктивный потенциал мужчины. *Проблемы репродукции*. 2016;22(5):133–140. doi: 10.17116/repro2016225133-140.
- Кульченко Н.Г. Основные виды антиоксидантной терапии патоспермии. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2018;1(31):41–48. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnyye-vidy-antioksidantnoy-terapii-patospermii>.
- Гасанов Н.Г., Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Лоран О.Б., Макарова Н.П., Ушакова И.В. Репродуктивный потенциал сперматозоидов, полученных хирургическим путем у пациентов с азооспермией. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;3(3):126–132. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-126-132.
- Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Штыря Ю.А., Киндарова Л.Б. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе процедуры ВРТ. Эмпирическая антиоксидантная терапия как метод коррекции ДНК-фрагментации сперматозоидов и неудачных попыток ЭКО/ИКСИ. *Урологические ведомости*. 2016;6(5):60–61. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/uroved/issue/view/issue/211/1>.
- Безруков Е.А., Проскура А.В. Роль многокомпонентного комплекса Андродоз в комплексной терапии идиопатической патоспермии. *Проблемы репродукции*. 2015;21(6):125–128. doi: 10.17116/repro2015216125-128.
- Ефремов Е.А., Касатонина Е.В., Мельник Я.И., Кастиркин Ю.В., Хизриев Х.З. Применение антиоксидантной терапии с целью преградивидной подготовки мужчины к зачатию. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):89–93. doi: 10.17116/repro20182404189.
- Micic S., Lalic N., Djordjevic D., Bojanic N., Bogavac-Stanojevic N., Busetto G.M., Virmani A., Agarwal A. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*. 2019;51(6):e13267. doi: 10.1111/and.13267.
- Baleria G., Regoli F., Armeni T., Koverech A., Montero F., Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility*. 2005;84(5):662–671. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.064.
- Lombardo F., Lupinini C., Fiducia M., Marchetti L., Koverech A., Gandini L., Lenzi A.J. L-carnitine fumarate, L-acetyl-carnitine and other components in male infertility: A pilot study of nutraceuticals on sperm motility. *Andrology Science*. 2010;17(1):30–33. Available at: https://www.researchgate.net/publication/268299618_L-carnitine_fumarate_L-acetyl-carnitine_and_other_components_in_male_infertility_A_pilot_study_of_nutraceuticals_on_sperm_motility.
- Haseen Ahmed S.D., Ahsan S., Iqbal T., Ahmed urney S.I. Relationship of seminal free L-carnitine with functional spermatozoal characteristics: Results from an observational study conducted in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2017;67(2):280–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138186>.
- Krause W., Bohring C. Why do we determine alpha-glucosidase activity in human during infertility work-up? *Andrologia*. 1999;31(5):289–294. doi: 10.1046/j.1439-0272.1999.00285.x.
- Ghafari Zadeh A.A., Vaezi G., Shariat Zadeh M.A., Malekiran A.A. Effect of in vitro selenium supplementation on sperm quality in asthenoteratozoospermic men. *Andrologia*. 2018;50(2). doi: 10.1111/and.12869.
- Chinyere Nsonwu-Anyanwu A., Raymond Ekong E., Jeremiah Offor S., Francis Awusha O. et al. Heavy metals, biomarkers of oxidative stress and changes in sperm function: A case-control study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2019;17(3). pii: ijr.v17i3.4515. doi: 10.18502/ijrm.v17i3.4515.
- Mintzi G., Mousiolis A., Duntas L.H., Goulis D.G. Evidence for a manifold role of selenium in infertility. *Hormones (Athens)*. 2020;19(1):55–59. doi: 10.1007/s42000-019-00140-6.
- Ozer Kaya S., Gur S., Erisir M., Kandemir F.M., Benzer F., Kaya E., Turk G., Sonmez M. Influence of vitamin E and vitamin E-selenium combination on arginase activity, nitric oxide level and some spermatological properties in ram semen. *Reprod Domest Anim*. 2020;55(2):162–169. doi: 10.1111/rd.13601.
- McPherson N.O., Shehadeh H., Fullston T., Zander-Fox D.L., Lane M. Dietary micronutrient supplementation for 12 days in obese male mice restores sperm oxidative stress. *Nutrients*. 2019;11(9):21–96. doi: 10.3390/nu11092196.
- Хурцилава О.Г., Плужникова Н.Н., Накатис Я.А. (ред.) *Окислительный стресс и воспаление: патогенетическое партнерство: монография*. СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2012. 340 с. Режим доступа: https://nrcrm.ru/files/book/oksid_stress.pdf.
- Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Мужское здоровье и ожирение – диагностика и терапевтические подходы. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(3):29–36. doi: 10.14341/omet10314.
- Zhou W., Zhong C., Sun A., Gu Y. Arginine administration reduces hydrogen peroxide in ischemia-reperfusion endothelium of rats. *Acta Histochem. Cytochem*. 1997;30(5–6):525–529. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ahc1968/30/5-6/30_5-6_525/_pdf.
- Ozer Kaya S., Kandemir F.M., Gur S., Erisir M., Benzer F., Kaya E., Turk G., Sonmez M. Evaluation of the role of L-arginine on spermatological parameters, seminal plasma nitric oxide levels and arginase enzyme activities in rams. *Andrologia*. 2020;52(1):e13439. doi: 10.1111/and.13439.
- Zhang Y.F., Yang J.Y., Meng X.P., Qiao X.L. L-arginine protects against T-2 toxin-induced male reproductive impairments in mice. *Theriogenology*. 2019;126:249–253. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.12.024.
- Abbaspour B., Sharifi S.D., Ghazanfari S., Honarbakhd S., Mohammadi-Sangcheshmeh A. The effect of L-arginine and flaxseed on plasma testosterone concentration, semen quality and some testicular histology parameters in old broiler breeder roosters. *Theriogenology*. 2019;128:101–109. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.01.034.
- Chen J.Q., Li Y.S., Li Z.J., Lu H.X., Zhu P.Q., Li C.M. Dietary L-arginine supplementation improves semen quality and libido of boars under high ambient temperature. *Animal*. 2018;12(8):1611–1620. doi: 10.1017/S1751731117003147.
- Li Y., Chen J., Li Z., Li C. Mitochondrial OXPHOS is involved in the protective effects of L-arginine against heat-induced low sperm motility of boar. *J Therm Biol*. 2019;84:236–244. doi: 10.1016/j.jtherbio.2019.07.008.
- Susilowati S., Triana I.N., Wurlina W., Arimbi A., Srianoto P., Mustofa I. Addition of L-arginine in skim milk extender maintains goat spermatozoa quality in chilled temperature for five days. *Vet World*. 2019;12(11):1784–1789. doi: 10.14202/vetworld.2019.1784-1789.
- Fafula R.V., Iefremova U.P., Onufrovych O.K., Maksymuk H.V., Besedina A.S., Nakonechnyi I.A., Vorobets D.Z., Vorobets Z.D. Alterations in arginase-NO-synthase system of spermatozoa in human subjects with different fertility potential. *J Med Biochem*. 2018;37(2):134–140. doi: 10.1515/jomb-2017-0049.
- Salas-Huetos A., Rosique-Esteban N., Becerra-Tomás N., Vizmanos B., Bulló M., Salas-Salvado J. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Nutr*. 2018;9(6):833–848. doi: 10.1093/advances/nmy057.

28. Nadjarzadeh A., Shidfar F., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Nazeri Kakhki S.A., Akhondi M.M., Sadeghi M.R. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia*. 2014;46(2):177–183. doi: 10.1111/and.12062.
29. Mancini A., Conte B., De Marinis L., Hallgass M.E., Pozza D., Oradei A., Littarru G.P. Coenzyme Q10 levels in human seminal fluid: diagnostic and clinical implications. *Mal Aspects Med*. 1994;15(Suppl. 1):249–255. doi: 10.1016/0098-2997(94)90035-3.
30. Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol*. 2009;182(1):237–248. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121.
31. Lafuente R., González-Comadrán M., Solà I., López G., Brassesco M., Carreras R., Checa M.A. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(9):1147–1156. doi: 10.1007/s10815-013-0047-5.
32. Adami L.N.G., De Lima B.T., Andretta R.R., Bertolla R.P., Nichi M. Carnosine treatment during human semen processing by discontinuous density gradient. *Andrologia*. 2020;52(2):e13497. doi: 10.1111/and.13497.
33. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelipour S., Hosseinimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia*. 2014;46(9):1041–1046. doi: 10.1111/and.12193.
34. Said R.S., Mohamed H.A., Kamal M.M. Coenzyme Q10 mitigates ionizing radiation-induced testicular damage in rats through inhibition of oxidative stress and mitochondria-mediated apoptotic cell death. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;383:114–780. doi: 10.1016/j.taap.2019.114780.
35. Khadivi F., Razavi S., Hashemi F. Protective effects of zinc on rat sperm chromatin integrity involvement: DNA methylation, DNA fragmentation, ubiquitination and protamination after bleomycin etoposide and cis-platin treatment. *Theriogenology*. 2020;142:177–183. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.09.039.
36. Ahmed A.E., Alshehri A., Al-Kahtani M.A., Elbehairi S.E.I., Alshehri M.A., Shati A.A. et al. Vitamin E and selenium administration synergistically mitigates ivermectin and doramectin-induced testicular dysfunction in male Wistar albino rats. *Biomed Pharmacother*. 2020;124:109–841. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109841.
37. Alharthi W.A., Hamza R.Z., Elmahdi M.M., Abuelzahab H.S.H., Saleh H. Selenium and L-carnitine ameliorate reproductive toxicity induced by cadmium in male mice. *Biol Trace Elem Res*. 2019. doi: 10.1007/s12011-019-02016-7.
38. Ommati M.M., Jamshidzadeh A., Heidari R., Sun Z., Zamiri M.J., Khodaei F. et al. Carnosine and histidine supplementation blunt lead-induced reproductive toxicity through antioxidative and mitochondria-dependent mechanisms. *Biol Trace Elem Res*. 2019;187(1):151–162. doi: 10.1007/s12011-018-1358-2.
39. Bahmyari R., Zare M., Sharma R., Agarwal A., Halvaei I. The efficacy of antioxidants in sperm parameters and production of reactive oxygen species levels during the freeze-thaw process: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2020;52(3):e13514. doi: 10.1111/and.13514.
40. Гамидов С.И., Попков В.М., Шатылко Т.В., Попова А.Ю., Королев А.Ю., Овчинников Р.И., Гасанов Н.Г. Место медикаментозной терапии в лечении мужчин с варикоцеле. *Урология*. 2018;5(1):114–121. doi: 10.18565/urology.2018.5.114-121.
41. Busetto G.M., Virmani A., Antonini G., Ragonesi G., Del Giudice F., Micic S., De Berardinis E. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligoastheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study. *Andrology*. 2018;50(6):e12927. doi: 10.1111/and.12927.
42. Sigman M., Glass S., Campagnone J., Pryor J.L. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2006;85(5):1409–1414. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.055.
43. Condorelli R.A., Calogero A.E., Cannarella R., Giaccone F., Mongioi L.M., Cimino L., Aversa A., La Vignera S. Poor efficacy of L-acetylcarnitine in the treatment of asthenozoospermia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Med*. 2019;8(5). doi: 10.3390/jcm8050585.
44. Teletin M., Vernet N., Ghyselinck N.B., Mark M. Roles of retinoic acid in germ cell differentiation. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:191–225. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.11.015.
45. Li X., Long X.Y., Xie Y.J., Zeng X., Chen X., Mo Z.C. The roles of retinoic acid in the differentiation of spermatogonia and spermatogenic disorders. *Clin Chim Acta*. 2019;497:54–60. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.013.
46. Yang Y., Luo J., Yu D., Zhang T., Lin Q., Li Q. et al. Vitamin A promotes Leydig cell differentiation via alcohol dehydrogenase 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:644. doi: 10.3389/fendo.2018.00644.
47. Malivindi R., Rago V., De Rose D., Gervasi M.C., Cione E., Russo G., Santoro M., Aquila S. Influence of all-trans retinoic acid on sperm metabolism and oxidative stress: Its involvement in the physiopathology of varicocele-associated male infertility. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9526–9537. doi: 10.1002/jcp.26872.
48. Zhou Y., Zhang D., Hu D., Liu B., Peng J., Shen L. et al. Retinoic acid: A potential therapeutic agent for cryptorchidism infertility based on investigation of flutamide-induced cryptorchid rats in vivo and in vitro. *Reprod Toxicol*. 2019;87:108–117. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.05.063.
49. Kerns K., Zigo M., Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):40–97. doi: 10.3390/ijms19124097.
50. Kerns K., Zigo M., Drobnis E.Z., Sutovsky M., Sutovsky P. Zinc ion flux during mammalian sperm capacitation. *Nat Commun*. 2018;9(1):20–61. doi: 10.1038/s41467-018-04523-y.
51. Chyra-Jach D., Kaletka Z., Dobrakowski M., Machoń-Grecka A., Kasperczyk S., Bellanti F., Birkner E., Kasperczyk A. Levels of macro- and trace elements and select cytokines in the semen of infertile men. *Biol Trace Elem Res*. 2020. doi: 10.1007/s12011-019-02022-9.
52. Zhao J., Dong X., Hu X., Long Z., Wang L., Liu Q. et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:22386. doi: 10.1038/srep22386.
53. Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И., Симаков В.В. Антиоксидантная терапия при подготовке мужчины к методам вспомогательных репродуктивных технологий. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(49):14–22. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/antioksidantnaya_terapiya_pri_podgotovke_muzhchiny_k_metodam_vspomogatelnykh_reproduktivnykh_tekhnol.html.

References

1. Bezrukov E.A., Proskura A.V. The impact of environmental exposures and lifestyle on male reproductive performance. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(5):133–140. doi: 10.17116/repro2016225133-140.
2. Kulchenko N.G. Antioxidant therapy for patospermia. *Vestnik meditsinskogo instituta REAVIZ: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e = Bulletin of Medical Institute REAVIZ: Rehabilitation, Physician and Health*. 2018;1(31):41–48. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnyye-vidy-antioksidantnoy-terapii-patospermii>.
3. Gasanov N.G., Gamidov S.I., Shatylko T.V., Popova A.Yu., Loran O.B., Makarova N.P., Ushakova I.V. Reproductive potential of surgically retrieved sperm in cases of azoospermia. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology*. 2019;3(3):126–132. doi: 10.29188/2222-8543-2019-11-3-126-132.
4. Korshunov M.N., Korshunova E.S., Shtyrya Y.U.A., Kindarova L.B. Prognostic value of DNA-fragmentation index of sperm in success of ART procedure. Empirical antioxidant therapy as a method of correction of DNA-fragmentation of sperm and unsuccessful IVF/ICSI attempts. *Urologicheskoe vedomosti = Urology reports (St Petersburg)*. 2016;(65):60–61. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/uroved/issue/view/211/1>.
5. Bezrukov E.A., Proskura A.V. The role of multicomponent antioxidant "Androdose" in the treatment of idiopathic pathospermia. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(6):125–118. (In Russ.) doi: 10.17116/repro2015216125-128.
6. Efremov E.A., Kasatonova E.V., Melnik Yu.I., Kastrikin Yu.V. Lifestyle factors in male preconcept. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(4):89–93. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20182404189.
7. Micic S., Lalic N., Djordjevic D., Bojanic N., Bogavac-Stanojevic N., Busetto G.M., Virmani A., Agarwal A. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoastheno-teratozoospermia. *Andrologia*. 2019;51(6):e13267. doi: 10.1111/and.13267.
8. Balercia G., Regoli F., Armeni T., Koverech A., Montero F., Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility*. 2005;84(5):662–671. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.064.
9. Lombardo F., Lupinini C., Fiducia M., Marchetti L., Koverech A., Gandini L., Lenzi A.J. L-carnitine fumarate, L-acetyl-carnitine and other components in male infertility: A pilot study of nutraceuticals on sperm motility. *Andrology Science*. 2010;17(1):30–33. Available at: https://www.researchgate.net/publication/268299618_L-carnitine_fumarate_L-acetyl-carnitine_and_other_components_in_male_infertility_A_pilot_study_of_nutraceuticals_on_sperm_motility.
10. Haseen Ahmed S.D., Ahsan S., Iqbal T., Ahmed urney S.I. Relationship of seminal free L-carnitine with functional spermatozoal characteristics: Results from an observational study conducted in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2017;67(2):280–284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138186>.
11. Krause W., Bohring C. Why do we determine alpha-glucosidase activity in human during infertility work-up? *Andrologia*. 1999;31(5):289–294. doi: 10.1046/j.1439-0272.1999.00285.x.
12. Ghafarizadeh A.A., Vaezi G., Shariatizadeh M.A., Malekiran A.A. Effect of in vitro selenium supplementation on sperm quality in asthenoteratozoospermic men. *Andrologia*. 2018;50(2). doi: 10.1111/and.12869.

13. Chinyere Nsonwu-Anyanwu A., Raymond Ekong E., Jeremiah Offor S., Francis Awusha O. et al. Heavy metals, biomarkers of oxidative stress and changes in sperm function: A case-control study. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2019;17(3). pii: irjm.v17i3.4515. doi: 10.18502/irjm.v17i3.4515.
14. Mintziori G., Mousiolis A., Duntas L.H., Goulis D.G. Evidence for a manifold role of selenium in infertility. *Hormones (Athens)*. 2020;19(1):55–59. doi: 10.1007/s42000-019-00140-6.
15. Ozer Kaya S., Gur S., Erisir M., Kandemir F.M., Benzer F., Kaya E., Turk G., Sonmez M. Influence of vitamin E and vitamin E-selenium combination on arginase activity, nitric oxide level and some spermatological properties in ram semen. *Reprod Domest Anim*. 2020;55(2):162–169. doi: 10.1111/rda.13601.
16. McPherson N.O., Shehadeh H., Fullston T., Zander-Fox D.L., Lane M. Dietary micronutrient supplementation for 12 days in obese male mice restores sperm oxidative stress. *Nutrients*. 2019;11(9):21–96. doi: 10.3390/nu11092196.
17. Khurtsilava O.G., Pluzhnikova N.N., Nakatis Y.A.A. (ed.). *Oxidative Stress and Inflammation: Pathogenetic Partnership: Monograph* SPb: Publishing House of NWSMU n.a. I.I. Mechnikov; 2012. 340 p. Access Mode: https://nrcrm.ru/files/book/oksid_stress.pdf.
18. Gamidov S.I., Shatylo T.V., Gasanov N.G. Male health and obesity – diagnostic and therapeutic approach. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism*. 2019;16(3):29–36. (In Russ.) doi: 10.14341/omet10314.
19. Zhou W., Zhong C., Sun A., Gu Y. Arginine administration reduces hydrogen peroxide in ischemia-reperfusion endothelium of rats. *Acta Histochem. Cytochem*. 1997;30(5–6):525–529. Available at: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ahc1968/30/5-6/30_5-6_525/_pdf.
20. Ozer Kaya S., Kandemir F.M., Gur S., Erisir M., Benzer F., Kaya E., Turk G., Sonmez M. Evaluation of the role of L-arginine on spermatological parameters, seminal plasma nitric oxide levels and arginase enzyme activities in rams. *Andrologia*. 2020;52(1):e13439. doi: 10.1111/and.13439.
21. Zhang Y.F., Yang J.Y., Meng X.P., Qiao X.L. L-arginine protects against T-2 toxin-induced male reproductive impairments in mice. *Theriogenology*. 2019;126:249–253. doi: 10.1016/j.theriogenology.2018.12.024.
22. Abbaspour B., Sharifi S.D., Ghazanfari S., Honarbakhsh S., Mohammadi-Sangcheshmeh A. The effect of L-arginine and flaxseed on plasma testosterone concentration, semen quality and some testicular histology parameters in old broiler breeder roosters. *Theriogenology*. 2019;128:101–109. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.01.034.
23. Chen J.Q., Li Y.S., Li Z.J., Lu H.X., Zhu P.Q., Li C.M. Dietary L-arginine supplementation improves semen quality and libido of boars under high ambient temperature. *Animal*. 2018;12(8):1611–1620. doi: 10.1017/S1751731117003147.
24. Li Y., Chen J., Li Z., Li C. Mitochondrial OXPHOS is involved in the protective effects of L-arginine against heat-induced low sperm motility of boar. *J Therm Biol*. 2019;84:236–244. doi: 10.1016/j.jtherbio.2019.07.008.
25. Susilowati S., Triana I.N., Wurlina W., Arimbi A., Srianto P., Mustofa I. Addition of L-arginine in skim milk extender maintains goat spermatozoa quality in chilled temperature for five days. *Vet World*. 2019;12(11):1784–1789. doi: 10.14202/vetworld.2019.1784-1789.
26. Fafala R.V., Iefremova U.P., Onufrovych O.K., Maksymuk H.V., Besedina A.S., Nakonechniy I.A., Vorobets D.Z., Vorobets Z.D. Alterations in arginase-NO-synthase system of spermatozoa in human subjects with different fertility potential. *J Med Biochem*. 2018;37(2):134–140. doi: 10.1515/jomb-2017-0049.
27. Salas-Huetos A., Rosique-Esteban N., Becerra-Tomás N., Vizmanos B., Bulló M., Salas-Salvado J. The effect of nutrients and dietary supplements on sperm quality parameters: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Adv Nutr*. 2018;9(6):833–848. doi: 10.1093/advances/nmy057.
28. Nadjarzadeh A., Shidfar F., Amirjannati N., Vafa M.R., Motevalian S.A., Gohari M.R., Nazeri Kakhki S.A., Akhondi M.M., Sadeghi M.R. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia*. 2014;46(2):177–183. doi: 10.1111/and.12062.
29. Mancini A., Conte B., De Marinis L., Hallgass M.E., Pozza D., Oradei A., Littarru G.P. Coenzyme Q10 levels in human seminal fluid: diagnostic and clinical implications. *Mol Aspects Med*. 1994;15(Suppl. 1):249–255. doi: 10.1016/0098-2997(94)90035-3.
30. Safarinejad M.R. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *J Urol*. 2009;182(1):237–248. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.121.
31. Lafuente R., González-Comadrán M., Solà I., López G., Brassesco M., Carreras R., Checa M.A. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(9):1147–1156. doi: 10.1007/s10815-013-0047-5.
32. Adami L.N.G., De Lima B.T., Andretta R.R., Bertolla R.P., Nichi M. Carnosine treatment during human semen processing by discontinuous density gradient. *Andrologia*. 2020;52(2):e13497. doi: 10.1111/and.13497.
33. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelipour S., Hosseinimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice. *Andrologia*. 2014;46(9):1041–1046. doi: 10.1111/and.12193.
34. Said R.S., Mohamed H.A., Kamal M.M. Coenzyme Q10 mitigates ionizing radiation-induced testicular damage in rats through inhibition of oxidative stress and mitochondria-mediated apoptotic cell death. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019;383:114–780. doi: 10.1016/j.taap.2019.114780.
35. Khadivi F., Razavi S., Hashemi F. Protective effects of zinc on rat sperm chromatin integrity involvement: DNA methylation, DNA fragmentation, ubiquitination and protamination after bleomycin etoposide and cis-platin treatment. *Theriogenology*. 2020;142:177–183. doi: 10.1016/j.theriogenology.2019.09.039.
36. Ahmed A.E., Alshehri A., Al-Kahtani M.A., Elbehairi S.E.I., Alshehri M.A., Shati A.A. et al. Vitamin E and selenium administration synergistically mitigates ivermectin and doramectin-induced testicular dysfunction in male Wistar albino rats. *Biomed Pharmacother*. 2020;124:109–841. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109841.
37. Alharthi W.A., Hamza R.Z., Elmahdi M.M., Abuelzahab H.S.H., Saleh H. Selenium and L-carnitine ameliorate reproductive toxicity induced by cadmium in male mice. *Biol Trace Elem Res*. 2019. doi: 10.1007/s12011-019-02016-7.
38. Ommati M.M., Jamshidzadeh A., Heidari R., Sun Z., Zamiri M.J., Khodaei F. et al. Carnosine and histidine supplementation blunt lead-induced reproductive toxicity through antioxidant and mitochondria-dependent mechanisms. *Biol Trace Elem Res*. 2019;187(1):151–162. doi: 10.1007/s12011-018-1358-2.
39. Bahmyari R., Zare M., Sharma R., Agarwal A., Halvaei I. The efficacy of antioxidants in sperm parameters and production of reactive oxygen species levels during the freeze-thaw process: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2020;52(3):e13514. doi: 10.1111/and.13514.
40. Gamidov S.I., Popkov V.M., Shatylo T.V., Popova A.Yu., Korolev A.Yu., Ovchinnikov R.I., Gasanov N.G. The role of drug therapy in the management of varicocele. *Urologiya = Urologia*. 2018;5(5):114–121. (In Russ.) doi: 10.18565/urology.2018.5.114-121.
41. Busetto G.M., Virmani A., Antonini G., Ragoni G., Del Guidice F., Micic S., De Berardinis E. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligoastheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study. *Andrology*. 2018;50(6):e12927. doi: 10.1111/and.12927.
42. Sigman M., Glass S., Campagnone J., Pryor J.L. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility*. 2006;85(5):1409–1414. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.055.
43. Condorelli R.A., Calogero A.E., Cannarella R., Giaccone F., Mongioi L.M., Cimino L., Aversa A., La Vignera S. Poor efficacy of L-acetylcarnitine in the treatment of asthenozoospermia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Med*. 2019;8(5). doi: 10.3390/jcm8050585.
44. Teletin M., Vernet N., Ghyselinck N.B., Mark M. Roles of retinoic acid in germ cell differentiation. *Curr Top Dev Biol*. 2017;125:191–225. doi: 10.1016/bs.ctdb.2016.11.013.
45. Li X., Long X.Y., Xie Y.J., Zeng X., Chen X., Mo Z.C. The roles of retinoic acid in the differentiation of spermatogonia and spermatogenic disorders. *Clin Chim Acta*. 2019;497:54–60. doi: 10.1016/j.cca.2019.07.013.
46. Yang Y., Luo J., Yu D., Zhang T., Lin Q., Li Q. et al. Vitamin A promotes Leydig cell differentiation via alcohol dehydrogenase 1. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:644. doi: 10.3389/fendo.2018.00644.
47. Malivindi R., Rago V., De Rose D., Gervasi M.C., Cione E., Russo G., Santoro M., Aquila S. Influence of all-trans retinoic acid on sperm metabolism and oxidative stress: Its involvement in the physiopathology of varicocele-associated male infertility. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9526–9537. doi: 10.1002/jcp.26872.
48. Zhou Y., Zhang D., Hu D., Liu B., Peng J., Shen L. et al. Retinoic acid: A potential therapeutic agent for cryptorchidism infertility based on investigation of flutamide-induced cryptorchid rats in vivo and in vitro. *Reprod Toxicol*. 2019;87:108–117. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.05.063.
49. Kerns K., Zigo M., Sutovsky P. Zinc: a necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):40–97. doi: 10.3390/ijms19124097.
50. Kerns K., Zigo M., Drobnis E.Z., Sutovsky M., Sutovsky P. Zinc ion flux during mammalian sperm capacitation. *Nat Commun*. 2018;9(1):20–61. doi: 10.1038/s41467-018-04523-y.
51. Chyra-Jach D., Kaletka Z., Dobrakowski M., Machoń-Grecka A., Kasperczyk S., Bellanti F., Birkner E., Kasperczyk A. Levels of macro- and trace elements and select cytokines in the semen of infertile men. *Biol Trace Elem Res*. 2020. doi: 10.1007/s12011-019-02022-9.
52. Zhao J., Dong X., Hu X., Long Z., Wang L., Liu Q. et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:22386. doi: 10.1038/srep22386.
53. Yefremov Ye.A., Kasatonova Ye.V., Melnik Ya.I., Simakov V.V. Antioxidant Therapy during Preparing Men for Applying of Assisted Reproductive Technologies. *Ehffektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2015;49(14–22). (In Russ.) Available at: https://umed.ru/articles/antioksidantnaya_terapiya_pri_podgotovke_muzhchiny_k_metodam_vspomogatelnykh_reproduktivnykh_tekhnol.html.

Информация об авторах:

Гамидов Сафар Исраилович, д.м.н., заведующий отделением андрологии и урологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: safargamidov@yandex.ru

Шатылко Тарас Валерьевич, к.м.н., врач-уролог отделения андрологии и урологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; SPIN-код: 4129-3649; e-mail: dialectic.law@gmail.com

Ли Константин Иннокентьевич, врач-уролог, андролог отделения урологии и андрологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: kostya_lee_1991@mail.ru

Гасанов Натиг Гасанович, врач-уролог, андролог отделения урологии и андрологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: natiqhasan@gmail.com

Information about the authors:

Safar I. Gamidov, Dr. of Sci. (Med.), head of the Department of Andrology and Urology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; professor of the Department of Urology and Operative Nephrology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8/2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: safargamidov@yandex.ru

Taras V. Shatylko, Cand. of Sci. (Med.), urologist of the Department of Andrology and Urology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; SPIN-code: 4129-3649; e-mail: dialectic.law@gmail.com

Konstantin I. Li, urologist, andrologist of the Department of Urology and Andrology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kostya_lee_1991@mail.ru

Natig G. Gasanov, urologist, andrologist of the Department of Urology and Andrology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparina St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: natiqhasan@gmail.com

Коррекция вагинальной микробиоты у пациенток раннего и позднего периода перехода в менопаузу

Л.Ю. Карахалис✉, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: lomela@mail.ru
Ю.С. Пономарева, ORCID: 0000-0002-7183-3531, e-mail: oleg25101979@yandex.ru
Н.С. Иванцев, ORCID: 0000-0003-4381-5958, e-mail: nari_80@mail.ru

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

Резюме

Введение. Физиологический переход между репродуктивным возрастом и старостью называется «климактерический период». Неизбежность старения, которое обусловлено «биологически запрограммированной смертью фолликулов», определяет возраст наступления менопаузы.

Цель: исследовать возможности применения препаратов клиндамицин и бутаконазол в локальной терапии умеренного и выраженного дисбиоза у пациенток в период менопаузального перехода (раннего и позднего).

Материалы и методы: обследовано 107 женщин, которые в зависимости от жалоб были разделены на две группы: 1-я группа (49,5%) с ранним переходом в менопаузу ($44,7 \pm 2,3$ года); 2-я группа (50,5%) соответствовала позднему переходу в менопаузу ($49,1 \pm 1,5$ года). Были оценены жалобы пациенток, определен уровень гормонов крови: ФСГ, АМГ, ингибин В, эстрадиол; проведено исследование влагалищного биотопа методом ПЦР «Фемофлор-8».

Статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA). Отличие средних считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ результатов позволяет сделать выводы: вегетососудистые нарушения характерны только для 2-й группы и выявлены у 74,1%. Сухость слизистой в 5,2 раза чаще была у пациенток 2-й группы, как и диспареуния (чаще в 5,5 раза), дизурия (чаще в 14 раз), жжение (в 6 раз чаще), зуд во влагалище (чаще в 3,5 раза); дискомфорт (чаще в 3,4 раза). У 51,0% в 1-й группе и у 100% во 2-й был умеренный и выраженный дисбиоз на фоне гипопострогения.

Заключение. Период менопаузального перехода характеризуется как нарушением влагалищного биотопа за счет активации аэробов, анаэробов и грибов рода *Candida*, так и дефицитом эстрогенов, более выраженным у пациенток позднего перехода в менопаузу. Комбинированный подход к терапии возникших нарушений позволяет нивелировать клиническую картину за счет последовательного использования Клиндацина Б пролонг и Овипола Клио, а также повысить качество жизни путем индивидуального подбора длительности терапии эстриолом.

Ключевые слова: дисбиоз влагалища, гипопострогения, менопаузальный переход, клиндамицин, бутаконазол

Для цитирования: Карахалис Л.Ю., Пономарева Ю.С., Иванцев Н.С. Коррекция вагинальной микробиоты у пациенток раннего и позднего периода перехода в менопаузу. *Медицинский совет*. 2020;(3):130–136. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-130-136.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Correction of vaginal microbiota in patients in early and late transition to menopause

Lyudmila Yu. Karakhalis✉, ORCID: 0000-0003-1040-6736, e-mail: lomela@mail.ru
Yuliya S. Ponomareva, ORCID: 0000-0002-7183-3531, e-mail: oleg25101979@yandex.ru
Naira S. Ivantsiv, ORCID: 0000-0003-4381-5958, e-mail: nari_80@mail.ru

Kuban State Medical University; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction: to investigate the possibility of using clindamycin and butaconazole in local therapy of moderate and severe dysbiosis in patients during the menopausal transition (early and late).

Materials and methods: 107 women were examined. They were divided into two groups depending on their complains: the patients of group 1 (49.5%) had an early transition to menopause (44.7 ± 2.3 years); the patients of group 2 (50.5%) corresponded to a late transition to menopause (49.1 ± 1.5 years). The complains were evaluated. The levels of hormones (FSH, AMH, Inhibin B, estradiol) were determined. A study of the vaginal biotope was conducted by PCR 'Femoflor 8'.

Statistical studies were conducted in the environment of STATISTICA 10 package (Tibco, USA). The difference in average values was considered statistically significant for $p < 0.05$.

Results: vegetative-vascular disorders were typically for patient in group 2 and detected in 74.1%. Mucosal dryness was 5.2 times more common in patients 2 group, as was dyspareunia (5.5 times more often), dysuria (14 times more often), itching in the vagina (3.5 times more often), discomfort (3.4 times often). All patient in group 2, and 51% of patient in group 1 had moderate and severe dysbiosis on the background of hypopostrogenia.

Conclusion: The period of menopausal transition is characterized as a abnormalities of the vaginal biotope due to the activation of aerobes, anaerobes, and fungi of the genus *Candida*, and estrogen deficiency, that is more pronounced in patients with a late transition to menopause. Combined approach to the therapy these disorders allows to level out the clinical manifestation due to the consistent use of Clindacin B prolong and Ovipol Clio, but also improve the quality of life by individually selecting the duration estradiol therapy.

Keywords: vaginal dysbiosis, hypopostrogenia, menopausal transition, clindamycin, butaconazol

For citation: Karakhalis L.Yu., Ponomareva Yu S., Ivantsiv N.S. Correction of vaginal microbiota in patients in early and late transition to menopause. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):130–136. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-130-136.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, физиологический переход (или ступень) между репродуктивным возрастом и старостью называется «климактерический период». В переводе с греческого климакс означает «лестница», что и ассоциируется с преодолением «ступеней», ведущих к окончанию детородного периода. Неизбежность старения, которое обусловлено «биологически запрограммированной смертью фолликулов» [1], определяет возраст наступления менопаузы. Этот период сопровождается нарастанием окислительного стресса и системной гипоксии, инсулинорезистентностью, нарушением всех видов обмена и дефицитом гормонов, среди которых наиболее значимым является дефицит половых гормонов, что легло в основу элевационной теории и, по мнению В.М. Дильмана, обусловлено «возрастным снижением чувствительности гипоталамуса к регуляторным сигналам, поступающим от нервной системы и желез внутренней секреции»¹. Проведенные нами исследования² продемонстрировали, что уже с 30-летнего возраста некоторые пациентки предъявляли жалобы на наличие постоянной сухости слизистой влагалища, которая беспокоила 6,95% пациенток. При этом периодическая сухость беспокоила 22,77% и отсутствовала данная жалоба у 70,3% женщин. Проведенные исследования М.Б. Хамошиной и соавт. в 2014 г. [2] также показали, что первые клинические проявления процессов старения начинаются с 35-летнего возраста. При этом средний возраст наступления менопаузы в мире, по данным выступлений на конгрессе «Менопауза и андропауза» (Берлин, 2019), составляет 49,24 года ($SD \pm 1,73$), варьируя от 45 до 55 лет. Последние годы акушеры-гинекологи для определения этапов репродуктивного старения используют классификацию, разработанную в 2001 г. и усовершенствованную в 2011-м, которая получила название «Stages of Reproductive Aging Workshop» (STRAW+10) [3]. Вся жизнь взрослой женщины делится на три этапа: репродуктивный период, менопаузальный переход и постменопауза. Переходный период, согласно STRAW+10, разделен на две стадии, имеющие в обозначении знак «минус»: раннюю (-2) и позднюю (-1). И если поздняя стадия длится от 1 года до 3 лет и характеризуется продолжительностью аменореи от 60 дней и более, то ранняя стадия перехода в менопаузу имеет различную продолжительность, стабильные (от 7 дней и выше) колебания по продолжительности последовательных циклов. Подтверждающими критериями могут служить изменения уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ): при раннем переходе в менопаузу он имеет различные показатели (повышенные тоже), а при позднем – 25 МЕ/л и выше; в обоих периодах уровень антимюллерового гормона (АМГ) и ингибина В будет низким также при низком числе антральных фолликулов, подсчитываемых при помощи ультразвукового исследования (УЗИ). Вероятность появления вазомотор-

ных симптомов возможна только при позднем переходе в менопаузу. Имеющиеся характеристики обоих периодов перехода от репродуктивного возраста к менопаузе позволяют нам считать, что влияние изменений гормонального фона могут коснуться и состояния слизистой влагалища.

Термин «микробиота» характеризует совокупность микробов (бактерий, грибов, вирусов, простейших, архей) в конкретной среде, а «микробиом» – совокупность геномов микробиоты, его используют для описания микробных функций, которые кодируются микробиотой [4]. Микробиота характеризует микробиоценоз и взаимосвязи внутри экологической ниши в определенное время и в определенном месте. В связи с этим нами было проведено исследование, посвященное состоянию влагалищной микробиоты у пациенток раннего и позднего переходных периодов в менопаузу. Как известно, генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) возникает на 4–5-м году менопаузального периода [5–7] и характеризуется в основном у 75% сухостью влагалища, у 38% – диспареунией, у 15% – жжением, зудом и дискомфортом [6, 8, 9]. Однако ГУМС может проявиться гораздо раньше [9]. Сегодня имеется доказательная база связи анатомических и физиологических изменений вульвы и дефицита эстрогенов [6, 10–12].

Цель – исследовать возможности применения препаратов клиндамицин и бупропизон в локальной терапии умеренного и выраженного дисбиоза у пациенток в период менопаузального перехода (раннего и позднего).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

107 женщин старше 40 лет были разделены на две группы. В 1-ю вошли 53 (49,5%) пациентки в раннем периоде менопаузального перехода со стабильными (от 7 дней и больше) колебаниями по продолжительности в последовательных циклах. Средний возраст пациенток первой группы составил $44,7 \pm 2,3$ года. Длительность менструального цикла в этой группе была $48,5 \pm 3,7$ дня при длительности самой менструации $4,1 \pm 1,7$ дня. Во 2-й группе было 54 пациентки (50,5%) в позднем периоде менопаузального перехода (отсутствие менструаций продолжительностью от 60 дней и более). Средний возраст пациенток этой группы составил $49,1 \pm 1,5$ года. Длительность менструального цикла во 2-й группе составила $65,7 \pm 2,8$ дня при длительности самой менструации $2,7 \pm 1,2$ дня. Обследуемые обеих групп предъявляли жалобы на наличие или отсутствие «приливов», изменение артериального давления (АД), наличие или отсутствие сухости влагалища, диспареунии, жжения, зуда и дискомфорта. В обеих группах был определен уровень гормонов крови – ФСГ (МЕ/л), АМГ (нг/мл), ингибина В (пг/мл), эстрадиола (пмоль/л) в сыворотке крови. В основе метода определения лежит принцип твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на гормональном анализаторе Cobas Core II (Roche, Швейцария) натошак до 09:00, через 2–3 часа после сна на 2–3-й день менструального цикла (МЦ). Проведено исследование влагалищного биотопа

¹ Элевационная теория старения. 2010. Режим доступа: <http://antiaging.org.ua/index.php/theories-of-aging/69-neuroendocrine-theory-of-aging-10.04.10>.

² Карахалис Л.Ю. Репродуктивная система женщин в различные возрастные периоды жизни: дис. ... д-ра мед. наук. Л.Ю. Карахалис. М.; 2007. 355 с.

при помощи набора реагентов «Фемофлор-8» на специализированных приборах для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результата в режиме реального времени (РВ) (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). «Фемофлор-8» позволяет, кроме контроля взятия материала, определить общую бактериальную массу, *Lactobacillus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus spp.*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella/Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Candida spp.* Материалом для исследования служил соскоб эпителиальных клеток из заднебокового свода влагалища, полученный при помощи одноразового стерильного инструмента типа «Cytobrush» с последующим помещением клинического образца в пробирку типа «Эппендорф», содержащую транспортную среду. Выявление *Atopobium vaginae* проводили при помощи праймеров методом ПЦР. Учитывался контроль взятия материала (КВМ), если показатель КВМ был меньше 10^4 , результат ПЦР-РВ количества биоты считался недостоверным. У всех обследованных КВМ был выше, чем 10^4 , если показатель был ниже 10^4 . Результаты анализа характеризовались как недостоверные, а затем проводился повторный забор материала.

Общая бактериальная масса (ОБМ) позволяет судить об общем количестве бактерий в пробе. У здоровых женщин репродуктивного возраста ОБМ = 10^6 – 10^8 для вагинального отделяемого. Снижение ОБМ говорит или о недостаточном заселении исследуемого биотопа бактериями, или о гипоэстрогении и др. Оценка нормобиоты проводится у здоровых женщин репродуктивного возраста по *Lactobacillus* (ЛБ), для вагинальных соскобов соответствует ОБМ и равняется 10^6 – 10^8 . Разница порядков составляет от 0 до -3. Снижение количества *Lactobacillus* является критерием дисбаланса вагинальной микробиоты. Умеренное снижение определяется как интервал от -0,3 до -1,0; значительное – ниже чем -1,0. Количество аэробов и анаэробов рассчитывают как разницу между конкретным микроорганизмом и ОБМ: норма меньше -3; незначительное повышение от -3 до -2; умеренное повышение от -2 до -1; значительное повышение – разница с ОБМ больше, чем -1. Исследование биоценоза урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста было проведено методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени.

Статистические исследования проведены в среде пакета STATISTICA 10 (Tibco, USA) [13]. Количественные признаки с распределениями, отличными от нормального, описывались медианами (Me) и квартилями Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-й группе у всех 53 пациенток были стабильные колебания по продолжительности в последовательных циклах, составившие от 7 дней и выше. Во 2-й группе у всех 54 пациенток зафиксировано в анамнезе отсутствие менструаций от 60 дней и более. Остальные жалобы, предъявляемые обследованными пациентками, представлены в табл. 1.

● **Таблица 1.** Жалобы, предъявляемые обследованными пациентками

● **Table 1.** Complaints from examined patients

Жалобы на	1-я группа, n = 53		2-я группа, n = 54	
	абс.	%	абс.	%
Приливы	0	0	29	53,7
Изменение АД	3	5,7	14	25,9
Парестезии	0	0	3	5,6
Плохой сон	5	9,4	11	20,4
Сухость влагалища	8	15,1	42	77,8
Диспареунию	8	15,1	45	83,3
Дизурию	2	3,8	29	53,7
Жжение	5	9,4	31	57,4
Зуд	11	20,8	39	72,2
Дискомфорт	14	26,4	48	88,9
Выделения сливкообразного характера	25	47,2	23	42,6

Анализ полученных результатов позволяет нам сделать следующие выводы: вегетососудистые нарушения характерны только для 2-й группы и выявлены у 40 пациенток из 54 (у 29 приливы и у 11 повышение АД), что соответствует 74,1%. У 3/53 (5,7%) пациенток 1-й группы и у 3/54 (5,6%) пациенток 2-й группы изменение АД было связано с гипертонической болезнью 1-й степени, согласно классификации Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. (2019) [14]. Плохой сон чаще в 2,2 раза беспокоил пациенток 2-й группы, что также частично можно связать с вегетососудистыми нарушениями.

Состояние слизистой влагалища характеризовалось сухостью слизистой в 5,2 раза чаще у пациенток 2-й группы. Диспареуния была выявлена среди пациенток 2-й группы чаще в 5,5 раза, а дизурия – чаще в 14 раз, чем у пациенток 1-й группы. Пациентки 2-й группы предъявляли жалобы на жжение в 6 раз чаще, чем пациентки 1-й группы; на зуд во влагалище – чаще в 3,5 раза, а на дискомфорт обследованные во 2-й группе жаловались чаще пациенток 1-й группы в 3,4 раза. Все перечисленные жалобы в обеих группах на состояние слизистой влагалища могут быть связаны как с дефицитом эстрогенов, так и с нарушением вагинальной микробиоты. Для подтверждения гормонального дисбаланса нами были определены гормоны крови: ФСГ, АМГ, ингибин В. Во втором случае проведено исследование на специализированных приборах при помощи реагентов «Фемофлор-8» и ПЦР-диагностики.

Исследования уровней гормонов, которые определяют яичниковый резерв, а также эстрадиола представлены в табл. 2.

Таким образом, мы видим статистически значимое отличие показателя ФСГ в группах ($p < 0,01$), причем уровень ФСГ во 2-й группе характерен для периода

● **Таблица 2.** Уровень гормонов в группах исследования
 ● **Table 2.** Hormone levels in the study groups

Уровень гормонов	1-я группа, n = 53 Me [25–75%]	2-я группа, n = 54 Me [25–75%]	p
ФСГ, мЕд/л	9,4 [6,8; 12,0]	29,7 [25,7; 42,8]	<0,01
АМГ, нг/мл	0,8 [0,7; 1,3]	0,41 [0,01; 0,6]	<0,001
Ингибин В	15,3 [9,7; 21,3]	9,5 [3,1; 11,7]	>0,1
Эстрадиол, пмоль/л	54,8 [44,3; 60,4]	32,0 [23,8; 37,9]	<0,001

позднего перехода в менопаузу (больше 25 мЕд/л). Также имеется статистически значимое отличие в показателях АМГ и эстрадиола. Для уровня АМГ является характерным снижение показателя ниже 1,1 нг/мл в возрастном отрезке 40–55 лет. В 1-й группе показатель АМГ статистически достоверно выше, чем во 2-й группе, при $p < 0,001$. Что касается уровня эстрадиола, то средние его показатели находятся ниже нормального значения в данном возрасте (норма 55–227 пмоль/л), но они у пациенток в 1-й группе достоверно выше, чем у пациенток 2-й группы ($p < 0,001$). Снижение яичникового резерва, пониженный уровень эстрадиола приводят к перечисленным нарушениям со стороны влагалища (табл. 1). Значимая разница в показателях уровня ФСГ, АМГ и эстрадиола при сравнении 1-й и 2-й групп показывает, что выявленная разница в клинической симптоматике обусловлена в том числе и гормональным дефицитом: во 2-й группе чаще, чем в 1-й группе, выявлена сухость слизистой влагалища в 5,2 раза; диспареуния – в 5,5 раза чаще во 2-й группе, чем в 1-й; дизурия в 14 раз чаще; жжение в 6 раз; зуд во влагалище в 3,5 раза и дискомфорт в 3,4 раза чаще во 2-й группе. Так как эта симптоматика может быть связана не только с гормональным дефицитом, но и с нарушением микробиоты влагалища, часто с бактериальным вагинозом, нами проведено исследование состава микробиоты влагалища в обеих группах (табл. 3).

У всех обследованных КВМ был выше чем 10^4 , если показатель был ниже 10^4 , результаты анализа характеризовались как недостоверные и проводился повторный забор материала. В табл. 3 представлен анализ оценки нормобиоты, проведенный при помощи теста «Фемофлор-8». Относительно уровня ЛБ выделены следующие состояния: нормоценоз (НЦ) соответствовал количеству ЛБ более 80%; умеренный дисбиоз (УД) соответствовал количеству ЛБ от 20 до 80%; выраженный дисбиоз (ВД) – количество ЛБ было менее 20%. После этого нами была проведена оценка доли аэробных микроорганизмов в группах с выраженным и умеренным дисбиозом: если оно было $< 10\%$, относили его к анаэробному дисбиозу (АнД), при количестве $> 10\%$ – оценивали долю анаэробных микроорганизмов: $<10\%$ – аэробный дисбиоз (АэД), $>10\%$ – смешанный дисбиоз (СД). При нормоценозе проводилась оценка количества кандид и микоплазм: если их количество было $> 10\%$, считали как условный нормоценоз (УН), и $<10\%$ – абсолютный нормоценоз (АН) (табл. 4).

Выявление наиболее вероятного этиологического агента дало следующие результаты:

■ в 1-й группе при умеренном и выраженном дисбиозе ($n = 27$) это были *Gardnerella vaginalis/Prevotella/ Porphyromonas* spp. у 13 (48,1%) пациенток, *Atopobium vaginae* – у 17 (63,0%) пациенток, *Eubacterium* spp. – у 6 (22,2%) пациенток, *Enterobacteriaceae* – у 6 пациенток (22,2%), *Streptococcus* spp. – у 5 (18,5%) пациенток;

■ во 2-й группе ($n = 54$), соответственно, *Gardnerella vaginalis/Prevotella/ Porphyromonas* spp. у 23 (42,6%) пациенток, *Atopobium vaginae* – у 28 (51,9%) пациенток, *Eubacterium* spp. – у 19 (35,2%) пациенток,

● **Таблица 3.** Оценка нормобиоты при помощи теста «Фемофлор-8»

● **Table 3.** Evaluation of normobiotic vaginal microbiota using Femoflor-8 test

	1-я группа, n = 53		2-я группа, n = 54	
	абс.	%	абс.	%
Нормоценоз	26	49,0	0	0
Умеренный дисбиоз	25	47,2	35	64,8
Выраженный дисбиоз	2	3,8	19	35,2

● **Таблица 4.** Оценка нормофлоры в группах (исходные данные)

● **Table 4.** Evaluation of normobiotic vaginal microbiota in the groups (baseline data)

Группы	Выраженный дисбиоз, абс/%			Умеренный дисбиоз, абс/%			Нормоценоз, абс/%	
	АнД	АэД	СД	АнД	АэД	СД	УН	АН
1-я, n = 53: НЦ n = 26 УД n = 25 ВД n = 2	2/100	0	0	16/64,0	7/26,9	2/7,7	23/88,5	3/11,5
2-я, n = 54: НЦ n = 0 УД n = 35 ВД n = 19	11/57,9	0	8/42,1	33/94,3	0	2/5,7	0	0

Enterobacteriaceae – у 7 (13,0%) пациенток, Streptococcus spp. – у 3 (5,6%) пациенток.

В обеих группах смешанный дисбиоз характеризовался наличием аэробной и анаэробной бактериальной биоты, часто в сочетании с *Candida* spp. Таким образом, пациентки в период перехода в менопаузу страдают умеренным и выраженным дисбиозом (в обеих группах 81/107 (75,7%)). При исследовании влагалищного отделяемого у пациенток обеих групп уровень pH был выше 4,5.

Согласно жалобам пациенток (табл. 1) и результатам оценки биоты при помощи теста «Фемофлор-8» (табл. 3), у 27 пациенток 1-й группы (50,99%) и у 54 во 2-й группе (100%) был выраженный и умеренный дисбиоз, высокий уровень pH влагалищного отделяемого (>4,5), выявленный у всех пациенток, а также присутствие выделений у части пациенток гомогенного сливкообразного характера с рыбным запахом: в 1-й группе у 25 (47,2%) женщин, а во 2-й – у 23 (42,6%) пациенток, что и определило необходимость санации влагалища. Абсолютный нормоценоз (АН) был обнаружен только у 3 пациенток (5,7%) в 1-й группе (табл. 4), а условный нормоценоз (УН) – у 23 (43,4%) пациенток 1-й группы. Во 2-й группе нормоценоз отсутствовал. В соответствии с клиническими рекомендациями верификация диагноза «бактериальный вагиноз» базируется на сопоставлении клинических симптомов и лабораторных признаков, а также жалоб, данных анамнеза (спонтанные обострения и ремиссии), данных pH влагалищного отделяемого (выше 4,5), что характерно для обследованных [15]. Пациенткам необходима санация, направленная на купирование как клиники бактериального вагиноза, так и кандидозного вульвовагинита (наличие *Candida* spp.). Предъявляемые жалобы, данные обследования позволяют нам думать о возможном их сочетании, а предрасполагающим фактором является изменение гормонального фона, особенно состояние гипозестрогении.

Решение о санации влагалища необходимо принимать не только при умеренном и выраженном дисбиозе, но и при условном нормоценозе. Согласно европейским и российским рекомендациям [16, 17], целесообразно местное применение клиндамицина при аэробном вагините и при бактериальном вагинозе, который имеет широкий спектр активности. Создание удобных форм

препаратов направленно в первую очередь на повышение комплаентности терапии, особенно для лечения заболеваний, проявляющихся патологическими влагалищными выделениями. С этой целью для местного применения возможно использовать комбинированный препарат Клиндацин Б пролонг. Препарат содержит комбинацию клиндамицина, который обладает широким спектром действия против ключевых возбудителей бактериального вагиноза, и бутаконазола, который активен в отношении *Candida albicans* и большинства non-albicans-видов [18]. Учитывая, что коинфекция *Candida* spp. – самая распространенная при аэробном вагините, использование Клиндацина Б пролонг (2%-ный бутаконазола нитрат и 2%-ный клиндамицина фосфат) в течение 3–6 дней в зависимости от выраженности симптомов заболевания – способствовало выздоровлению в раннем переходе в менопаузу 49/53 (92,5%) пациенток. В позднем переходе в менопаузу у 47/54 (87,0%) пациенток купированы жалобы, характерные для бактериального вагиноза, а сухость слизистой влагалища, дизурия и другие симптомы эстрогендефицита остались, несмотря на увеличение числа пациенток с АН (табл. 5).

Проведя анализ представленных в табл. 5 данных и сопоставив полученные результаты с уровнем гормонов крови (ФСГ, эстрадиол), мы выявили, что выраженный и умеренный дисбиоз во 2-й группе сопутствовал пациенткам с низкими показателями гормонов. Учитывая, что переход в менопаузу, особенно поздний (-1), сопровождается гормональными нарушениями, которые проявляются не только аменореей более 60 дней, но и повышенным уровнем ФСГ, низкими показателями эстрадиола, целесообразно назначение интравагинально препаратов, содержащих эстриол. Особенно это важно для пациенток с выраженным и умеренным дисбиозом.

Препаратом, направленным на коррекцию гормонального дисбаланса слизистой влагалища, является Овипол Клио, содержащий 0,5 мг эстриола. Препараты эстриола восстанавливают слизистую, нормализуют pH, улучшают кровоснабжение тканей. При этом из-за короткого времени воздействия эстриола (менее 6 часов) использование его безопасно. Без лечения симптомы ГУМС не исчезают, а частота инфицирования повышается при этом в 2,5 раза [7, 19].

● **Таблица 5.** Оценка нормофлоры в группах (после применения Клиндацина Б пролонг)

● **Table 5.** Evaluation of normobiotic vaginal microbiota in the groups (after Clindacin B prolong application)

Группы	Выраженный дисбиоз, абс/%			Умеренный дисбиоз, абс/%			Нормоценоз, абс/%	
	АнД	АэД	СД	АнД	АэД	СД	УН	АН
1-я, n = 53: НЦ n = 49 УД n = 4 ВД n = 0	0	0	0	0	2/50,0	2/50,0	13/26,5	36/73,5
2-я, n = 54: НЦ n = 47 УД n = 3 ВД n = 4	3/75,0	0	1/25,0	2/66,7	0	1/33,3	39/83,0	8/17,0

Нами разработана, внедрена и оценена схема, используемая и рекомендуемая у пациенток в переходный период в менопаузу и направленная на патогенетическую коррекцию выявленных нарушений. Состоит она из двух этапов:

У пациенток в период перехода в менопаузу (раннем и позднем) при выявлении выраженного и умеренного дисбиоза в течение 3–6 дней рекомендуется местное использование интравагинального 2%-ного крема Клиндацин Б пролонг. Динамика микрофлоры показала, что в 1-й группе на фоне умеренного дисбиоза у 4 (7,5%) пациенток выделен *Streptococcus* spp., а во 2-й – у 4 (7,4%) пациенток при выраженном дисбиозе и у 3 (5,6%) при умеренном дисбиозе выявили *Eubacterium* spp. и *Enterobacteriaceae*.

Вторым этапом может стать использование препарата Овипол Клио интравагинально. Доза препарата подбирается индивидуально, возможно его длительное использование в зависимости от степени выраженности жалоб и наличия или отсутствия таких состояний, как сухость влагалища, диспареуния, жжение во влагалище. Вопрос целесообразности поддерживающей терапии (назначение свечей Овипол Клио, одна доза два раза в неделю) решается индивидуально.

Использование данной схемы привело к повышению количества лактобактерий через 1 месяц после окончания терапии в сравнении с показателями, исходными и полу-

ченными сразу после лечения: с $10^{4,0}$ исходно до $10^{6,9}$ после окончания лечения и до $10^{7,3}$ через 1 месяц после окончания терапии. Жалобы, которые предъявляли пациентки, у всех обследуемых после лечения полностью исчезли. Необходимо отметить, что на фоне увеличения концентрации лактобактерий через месяц после окончания курса терапии пациентки жалоб не предъявляли. Наблюдение в течение последующих трех месяцев не выявило жалоб в обеих группах на сухость слизистой влагалища, диспареунию, зуд, жжение, выделения и дискомфорт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, период менопаузального перехода характеризуется как нарушением влагалищного биотопа за счет активации аэробов, анаэробов и грибов рода *Candida*, так и дефицитом эстрогенов, более выраженным у пациенток позднего перехода в менопаузу. Комбинированный подход к возникшим нарушениям позволяет не только нивелировать клиническую картину за счет последовательного использования Клиндацина Б пролонг и Овипола Клио, но и повысить качество жизни путем индивидуального подбора длительности терапии эстриолом.

Поступила / Received 21.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2020
Принята в печать / Accepted 25.03.2020

Список литературы

- Bopp B.L., Saifer B.D. Age and reproduction. *Glob Libr Women's Med.* 2019;7(5). Available at: https://www.glowm.com/section_view/item/340.
- Хамошина М.Б., Роговская С.И., Наумчик Г.А. Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2014;1(18):75–81.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P. et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;9(4):387–395. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
- Schlaeppli K., Bulgarelli D. The plant microbiome at work. *Mol Plant Microbe Interact.* 2015;28(3):212–217. doi: 10.1094/MPMI-10-14-0334-FI.
- Сычева Е.Г., Аполихина И.А. Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами. *Акушерство и гинекология.* 2015;(4):1–5. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Korrekcija-estrogen-deficitnyh-sostojanii-u-zenshin-s-urogenitalnymi-rasstrojstvami.html>.
- Шестакова И.Г., Симоновская Х.Ю. Уроагинальный эпителий в ожидании эстрогенов. Микроинизированный эстриол для местного применения: катализатор качества жизни в постменопаузе. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015;(2):78–84. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29299111>.
- Portman D.J., Gass M.L. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause.* 2014;21(10):1063–1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
- Радзинский В.Е., Добрецова Т.А. Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены – разведка боем. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015;(2):51–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29299107>.
- Шестакова И.Г., Беттихер О.А., Алеев И.А. Урогенитальная атрофия как следствие дефицита эстрогенов: излечима и предотвратима. *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* 2015;(5):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28371811>.
- Карахалис Л.Ю. Климатерические проблемы и методы их коррекции. *Акушерство и гинекология.* 2014;(12):90–93. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Klimaktericheskie-problemy-i-metody-ih-korrekcii.html>.
- Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Ягловкина Н.В. Климатерический синдром: современное состояние вопроса (обзор литературы). *Вятский медицинский вестник.* 2017;(1):7–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29410534>.
- Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Комплементарная и альтернативная терапия менопаузальных симптомов. *Акушерство и гинекология.* 2017;(11):168–174. doi: 10.18565/aig.2017.11.168-175.
- Халафян А.А. *STATISTICA 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей.* М.: БИНОМ; 2010. 496 с. Режим доступа: <http://www.statosphere.ru/books-arch/statistica-books/85-statistica-6.html>.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А. и соавт. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин.* 2-е изд., испр. и доп. М.; 2019. 56 с. Режим доступа: http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf.
- Бибнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология. Радзинский В.Е., Савичева А.М. (ред.). *Неспецифические вагинальные инфекции в практике акушера-гинеколога. Информационный бюллетень.* М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2016. 24 с. Режим доступа: <https://old.praesens.ru/smeshannye-vaginalnye-infektsii-novaya-ideologiya>.
- Kaambo E., Africa C., Chambuso R., Passmore J.S. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health.* 2018;26(6):78. doi: 10.3389/fpubh.2018.00078.
- Hernández Molina J.M., Losá J., Martínez Brocal A., Ventosa A. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isoconazole, fenticonazole, and five other antifungal agents against clinical isolates of *Candida albicans* and *Candida* spp. *Mycopathologia April.* 1992;118(1):15–21. doi: 10.1007/BF00472565.
- Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A.; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas.* 2016;83:40–44. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001.

References

- Bopp B.L., Saifer B.D. Age and reproduction. *Glob Libr Women's Med.* 2019;7(5). Available at: https://www.glowm.com/section_view/item/340.
- Khamoshina M.B., Rogovskaya S.I., Naumchik G.A. Current possibilities of pharmacology for the prevention of age-related disorders. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak = StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage.* 2014;1(18):75–81. (In Russ.)
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E., Lobo R., Maki P. et al.; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012;9(4):387–395. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
- Schlaeppli K., Bulgarelli D. The plant microbiome at work. *Mol Plant Microbe Interact.* 2015;28(3):212–217. doi: 10.1094/MPMI-2014-0334-FI.
- Sycheva E.G., Apolikhina I.A. Correction of estrogen deficiencies in women with urogenital disorders. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2015;4(1)–5. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Korrekcija-estrogen-deficitnyh-sostoyanii-u-jenshin-s-urogenitalnymi-rasstrojstvami.html>.
- Shestakova I.G., Simonovskaya Kh.Yu. Urovaginal epithelium awaiting estrogen. Topical micronized estril: a catalyst for postmenopausal women's quality of life. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak. = StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage.* 2015;2(2):78–84. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29299111>.
- Portman D.J., Gass M.L. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause.* 2014;21(10):1063–1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329.
- Radzinskiy V.E., Dobretsova T.A. Menopause as a mechanism of female aging. Phytoestrogens: probing action. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak. = StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage.* 2015;2(2):51–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29299107>.
- Shestakova I.G., Bettikher O.A., Aleev I.A. Urogenital atrophy resulting from estrogen deficiency: curable and preventable. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyi brak. = StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage.* (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=28371811>.
- Karakhalis L.Yu. Climacteric problems and methods of their correction. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2014;12(12):90–93. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Klimaktericheskie-problemy-i-metody-ih-korrekcii.html>.
- Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. Climacteric syndrome: current status of the issue (Literature review). *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Medical Newsletter of Vyatka.* 2017;1(1):7–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29410534>
- Kuznetsova I.V., Burchakov D.I. Complementary and alternative therapy for menopausal symptoms. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2017;11(1):168–175. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2017.11.168-175.
- Khalafyan A.A. *STATISTICA 6. Mathematical statistics with elements of probability theory.* Moscow: BINOM; 2010. 496 p. (In Russ.) Available at: <http://www.statosphere.ru/books-arch/statistica-books/85-statistica-6.html>.
- Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019;16(1):6–31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A. et al. *Clinical guidelines for diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological vaginal discharge.* 2nd ed. revised and enlarged. Moscow; 2019. 56 p. (In Russ.) Available at: http://kolpotest.ru/uploaded/Rekomendacii_ROAG.pdf.
- Bebneva T.N., Dobretsov T.A. Mixed vaginal infections: a new ideology. Radzinskiy V.E., Savicheva A.M. (ed.). *Nespetsificheskie vaginal'nye infektsii v praktike akushera-ginekologa. Informatsionnyy byulleten = Nonspecific vaginal infections in the obstetrician-gynecologist practice. Newsletter.* Moscow: StatusPraesens Journal editorial board; 2016. 24 p. (In Russ.) Available at: <https://old.praesens.ru/smeshannyye-vaginalnye-infektsii-novaya-ideologiya>.
- Kaambo E., Africa C., Chambuso R., Passmore J.S. Vaginal Microbiomes Associated With Aerobic Vaginitis and Bacterial Vaginosis. *Front Public Health.* 2018;26(6):78. doi: 10.3389/fpubh.2018.00078.
- Hernández Molina J.M., Losá J., Martínez Brocal A., Ventosa A. In vitro activity of cloconazole, sulconazole, butoconazole, isocanazole, fenticonazole, and five other antifungal agents against clinical isolates of Candida albicans and Candida spp. *Mycopathologia April.* 1992;118(1):15–21. doi: 10.1007/BF00472565.
- Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A.; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas.* 2016;83:40–44. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.001.

Информация об авторах:

Карахалис Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: lomela@mail.ru

Пономарева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: oleg25101979@yandex.ru

Иванцев Наира Саркисовна, аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; e-mail: nari_80@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila Yu. Karakhalis, Dr. of Sci.(Med.), Professor, Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: lomela@mail.ru

Yuliya S. Ponomareva, a postgraduate student of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: oleg25101979@yandex.ru

Naira S. Ivanciv, a postgraduate student of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Faculty of Continuing Education and Professional Retraining of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: nari_80@mail.ru

Влияние эстроген-гестагенной терапии на минеральную костную плотность, состояние тканей пародонтального комплекса, клинические проявления суставного синдрома у женщин в постменопаузе

И.А. Шафиева^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0475-8391, e-mail: ifabtdf@yandex.ru
С.В. Булгакова^{2,3}, ORCID: 0000-0003-0027-1786, e-mail: osteoporosis@gmail.com
Е.В. Василькова⁴, ORCID: 0000-0002-7671-3969, e-mail: elena.vasilkova@gmail.com
А.В. Шафиева², ORCID: 0000-0002-0865-0687, e-mail: 89.alyona.go123@gmail.com

¹ Клиники Самарского государственного медицинского университета; 443079, Россия, Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б

² Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

³ Министерство здравоохранения Самарской области; 443099, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73

⁴ Клиническая больница «РЖД-медицина»; 443125, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 222Б

Резюме

Введение. Остеопороз регистрируется у каждой третьей женщины в возрасте 50 лет и старше. Каждую минуту в стране происходит 7 переломов позвонков, а каждые 5 минут – перелом проксимального отдела бедренной кости. К 2035 г. общее число низкотравматических переломов увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год.

Цель: изучить влияние МГТ на МПКТ, ткани пародонтального комплекса, суставной синдром у женщин в ПМП.

Материалы и методы. Исследованы 32 женщины в возрасте 50–59 лет в постменопаузе, с хроническим пародонтитом, ПМП ОП, полиостеоартрозом мелких суставов кистей. Контрольная группа (n=14) не получала МГТ (МГТ–). Группа исследования (n=18) получала МГТ (МГТ+). Исследовались: перидонтальный индекс, индекс кровоточивости, глубина пародонтального кармана, изучен результат опросника Дрейзера, уровень боли по ВАШ, МПКТ.

Исследования проводились на визите скрининга, через 3, 6 и 12 месяцев.

Результаты. У женщин, получавших менопаузальную терапию, по сравнению с исходными данными и женщинами контрольной группы и через 3 месяца выявлено значимое снижение показателей периодонтального индекса (PI) до $1,2 \pm 1,05$, индекса кровоточивости Мюллмана (SBI) до $1,41 \pm 1,45$, глубины пародонтального кармана (PD) до $0,42 \pm 1,32$.

Выявлена тенденция к снижению МПКТ в контрольной группе через 1 год, как в шейке бедра, так и в позвоночнике, на 8,15 и 11,2%.

Заключение. Через 6 месяцев в группе женщин, получающей МГТ, отмечалась стабилизация со стороны пародонтальной области по сравнению с группой контроля. Отмечено уменьшение боли по Шкале ВАШ, улучшение со стороны функционального индекса Драйзера через 3 месяца приема МГТ. Стабилизация положительных эффектов на том же уровне сохранялась в течение 12 месяцев.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, пародонтит, остеопения, минеральная плотность костной ткани, постменопауза

Для цитирования: Шафиева И.А., Булгакова С.В., Василькова Е.В., Шафиева А.В. Влияние эстроген-гестагенной терапии на минеральную костную плотность, состояние тканей пародонтального комплекса, клинических проявлений суставного синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет.* 2020;(3):139–142. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-139-142.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The influence of HRT on bone mineral density, condition of parodontal complex tissue, clinical implications of articulated syndrome in postmenopausal women

Irina A. Shafieva^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0475-8391, e-mail: ifabtdf@yandex.ru.
Svetlana V. Bulgakova^{2,3}, ORCID: 0000-0003-0027-1786, e-mail: osteoporosis@gmail.com
Elena V. Vasilkova⁴, ORCID: 0000-0002-7671-3969, e-mail: elena.vasilkova@gmail.com
Alena V. Shafieva², ORCID: 0000-0002-0865-0687, e-mail: 89.alyona.go123@gmail.com

¹ Clinics of Samara State Medical University; 165B, Karla Marxa Pr., Samara, 443079, Russia

² Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

³ Ministry of Health of Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443099, Russia

⁴ Clinical Hospital "RZD-Medicine"; 222B, Novo-Sadovaya St., Samara, 443125, Russia

Abstract

Introduction. To evaluate the effect of hormone replacement therapy on periodontal treatment outcomes complex, bone mineral density and articular syndrome in a group of postmenopausal women.

Materials and methods. We carried out an exploration of 32 postmenopausal women aged 50-59 years, with chronic periodontitis, postmenopausal osteoporosis, hand osteoarthritis. The control group (n=14) didn't receive HRT (HRT–). The test group (n=18) –

received HRT (HRT+). All subjects were examined by recording the following: plaque index (PI), sulcus bleeding index (SBI), periodontal pocket depth (PD), Dreiser's index, VAS pain score. Measurements were recorded at the baseline, 1 month, 3 months, and 6 months.

Results. The significant decline was revealed in all of the values (PI, SBI, PD) in HRT+ compare to HRT-. After 6, 12 months, in the periodontal area had been stabilized in the HRT+ group.

11.2% reduction was indicated in the lumbar spine and 8,15% reduction in the femoral neck within the HRT- after 1 year.

The significant decrease was discovered in VAS pain score, Dreiser's index, painful joints quantity in HRT+.

Conclusions: 12-week HRT was highly effective in periodontal treatment outcomes (significant decrease in PI, SBI, PD after 3 months). BMD of the femoral neck and lumbar spine is reduced within 1 year in patients with MHT- compared with MHT+. In the group of MHT+, compared with the group of MHT- and baseline data, after 3 months there was a significant improvement in the number of painful joints, the level of pain, the Dreiser index, a positive effect persists until the end of the study.

Keywords: hormone replacement therapy, periodontitis, osteopenia, bone mineral density, postmenopause

For citation: Shafieva I.A., Bulgakova S.V., Vasilkova E.V., Shafieva A.V. The influence of HRT on bone mineral density, condition of parodontal complex tissue, clinical implications of articulated syndrome in postmenopausal women. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):139–142. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-139-142.

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

ВВЕДЕНИЕ

В связи с увеличением продолжительности жизни в современном обществе возрос интерес к проблемам здоровья женщин в постменопаузе [1]. Возраст наступления менопаузы в настоящее время остается относительно стабильным и составляет в 45–50 лет [2]. Если учесть, что в этот период жизни женщина, как правило, ведет активную социальную жизнь, то становятся очевидными проблемы эстрогенного дефицита для большей части населения нашей планеты. Дистрофические изменения, вызванные прекращением или снижением функции половых желез у женщин, наблюдаются в костной системе, в ткани пародонта, в суставах и околоуставных тканях [3–5]. Остеопороз регистрируется у каждой третьей женщины в возрасте 50 лет и старше. Каждую минуту в стране происходит 7 переломов позвонков, а каждые 5 минут – перелом проксимального отдела бедренной кости. К 2035 г. общее число низкотравматических переломов увеличится с 590 тыс. до 730 тыс. случаев в год [6]. Установлено, что у пациентов с остеопорозом хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени отмечается чаще, чем у пациентов без такового (41,5 и 12,5% соответственно) [7].

В возрасте 50–70 лет остеоартроз кистей диагностируется у 70% населения, а рентгенологические признаки встречаются в 90% случаев [3, 8].

Таким образом, актуальность изучения проблем патогенеза, диагностики и лечения постменопаузальных нарушений не вызывает сомнений, а решение указанных вопросов требует детальных исследований.

Цель: изучить влияние непрерывной эстроген-гестагенной терапии (препарат Фемостон® Конти) на минеральную костную плотность, состояние тканей пародонтального комплекса, клинические проявления суставного синдрома у женщин в постменопаузе.

Для реализации этой цели были поставлены задачи:

1. Выявить динамику изменений тканей пародонтального комплекса у женщин, получающих эстроген-гестагенную терапию и не получающих МГТ, исходно, через 3, 6 и 12 месяцев.
2. Изучить в сравнительном аспекте показатели МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника у

женщин, получающих эстроген-гестагенную терапию и не получающих МГТ, исходно и через 12 месяцев.

3. Изучить влияние МГТ на суставной синдром (как клинический симптомокомплекс, обусловленный поражением анатомических структур суставов при полиостеоартрозе 1–2 рентгенологической стадии) у женщин в постменопаузе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 32 пациентки в возрасте 50–59 лет (средний возраст $55,4 \pm 4,3$ лет) в постменопаузе, с хроническим пародонтитом, постменопаузальной остеопенией, полиостеоартрозом мелких суставов кистей 1–2 рентгенологической стадии с болевым синдромом. Пациентки были разделены на две группы. Контрольную группу ($n=14$) составили женщины, не получающие МГТ (МГТ-). Группа исследования ($n=18$) состояла из женщин, которые получали МГТ (МГТ+) (17 β -эстрадиол и дидрогестерон препарат Фемостон® Конти) в течение 12 месяцев от начала исследования. Группа исследования и контрольная группа были сопоставимы по всем собранным гинекологическим параметрам. Ни одна из исследуемых не получала МГТ ранее. Средний возраст первых менструаций составил 13 лет, средний возраст наступления менопаузы – 48 лет. Естественная менопауза наступила у 88% исследованных женщин, хирургическая менопауза – у 12%. Средняя продолжительность постменопаузы составляла $3,2 \pm 0,9$ лет.

Пациентки обеих групп были исследованы: периодонтальный индекс Russell (PI), индекс кровоточивости Мюллмана (SBI), глубина пародонтального кармана (PD).

Исследования проводились на визите скрининга и далее через 3, 6 и 12 месяцев.

Определена МПКТ при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате HOLOGIC по шейке бедра и поясничному отделу позвоночника в начале исследования и через 12 месяцев [9].

Все пациентки предъявляли жалобы на боли в мелких суставах кистей, им были выполнены рентгенологическое исследование кистей в прямой проекции и выявлен полиостеоартроз 1–2 рентгенологической стадии.

Все пациентки были протестированы при помощи опросника Дрейзера. Уровень боли рассчитывали по шкале ВАШ [10–15].

Расчеты проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ «StatisticaforWindows» – русская версия 6.1.478 (StatSoftInc., Tulsa, USA), а также MedCalc® 10.2.0.0 (MedCalcSoftwarebvba, Mariakerke, Belgium).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Динамика изменений тканей пародонтального комплекса у женщин, получающих эстроген-гестагенную терапию и не получающих МГТ, исходно, через 3, 6 и 12 месяцев представлена на рис.

В группе МГТ+ по сравнению с группой МГТ– и исходными данными через 3 месяца имеет место значимое снижение показателей PI, SBI, PD ($p < 0,05$). Через 6 месяцев в группе, получающей МГТ, отмечалась стабилизация со стороны пародонтальной области по сравнению с группой контроля, что выражалось в тенденции к дальнейшему снижению периодонтального индекса, индекса кровоточивости, уменьшению глубины пародонтального кармана.

В группе женщин, получающей МГТ, не наблюдалось прогрессирования пародонтальных нарушений. Через 12 месяцев периодонтальный индекс, индекс кровоточи-

вости, глубина пародонтальных карманов у этих женщин были на том же уровне, что и через 3 и 6 месяцев приема МГТ. Следует отметить, что состояние пародонта в контрольной группе несколько ухудшилось.

Показатели МПКТ в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника у женщин, получающих эстроген-гестагенную терапию и не получающих МГТ, исходно и через 12 месяцев представлены в табл. 1.

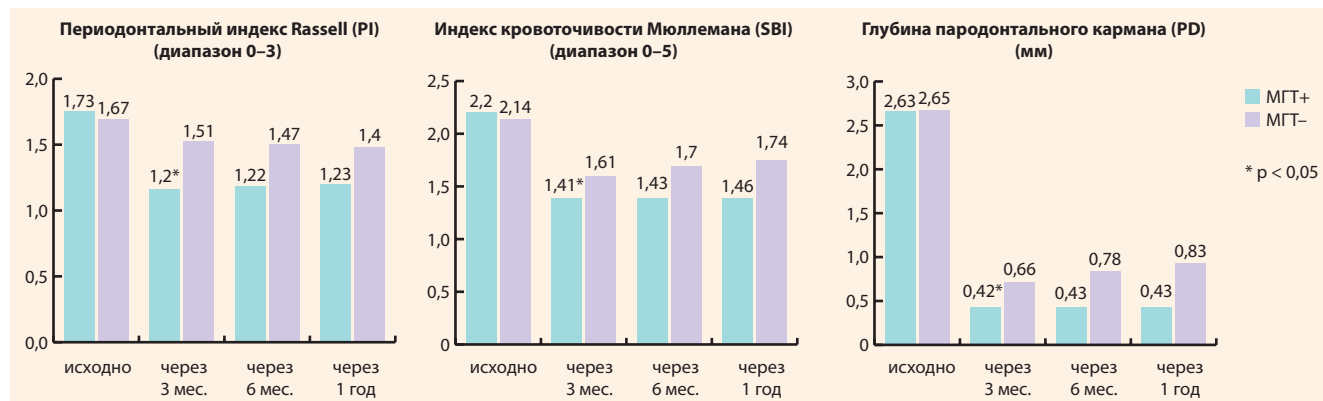
Анализ полученных данных не выявил значимых различий в состоянии костной массы по Т-критерию шейки бедра и поясничного отдела позвоночника. При этом отмечена тенденция к снижению МПКТ, как в шейке бедренной кости, так и в поясничном отделе позвоночника у пациентов, не получающих МГТ, на 8,15 и 11,2% соответственно.

Влияние МГТ на суставной синдром (как клинический симптомокомплекс, обусловленный поражением анатомических структур суставов при полиостеоартрозе 1–2 рентгенологической стадии) у женщин в постменопаузе представлено на табл. 2.

Анализ данных показал, что количество болезненных суставов значимо не изменилось. Следует отметить уменьшение боли по Шкале ВАШ, улучшение со стороны функционального индекса Драйзера через 3 месяца приема МГТ, которые оставались на том же уровне в течение 12 месяцев.

● **Рисунок.** Динамика изменений тканей пародонтального комплекса исходно, через 3, 6 и 12 месяцев

● **Figure.** Dynamics of tissue changes in the periodontal complex at baseline, 3, 6, 12 months



● **Таблица 1.** Сравнение исходных показателей МПКТ и через 12 месяцев в обеих группах

● **Table 1.** Comparison of BMD at baseline and after 12 months in both groups

Состояние КМ	МГТ– исходно	МГТ+ исходно	МГТ– через 12 месяцев	МГТ+ через 12 месяцев
Т-критерий (среднее значение) по шейке бедра	–1,213 ± 0,360	–1,282 ± 0,342	–1,311 ± 0,362, $p > 0,05$	–1,281 ± 0,344, $p > 0,05$
Т-критерий (среднее значение) по поясничному отделу позвоночника	–2,124 ± 0,364	–2,134 ± 0,521	–2,2361 ± 0,363	–2,135 ± 0,520

● **Таблица 2.** Влияние МГТ на суставной синдром у женщин в постменопаузе

● **Table 2.** Effect of MHT on the joint syndrome in postmenopausal women

Характеристики	МГТ+ исходно	МГТ– исходно	МГТ+ через 3 мес	МГТ– через 3 мес	МГТ+ через 6 мес	МГТ– через 6 мес	МГТ+ через 1 год	МГТ– через 1 год
Количество болезненных суставов	2,5 ± 2,3	3,7 ± 3,1	2,05 ± 3,3	3,5 ± 4,3	2,06 ± 3,7	3,56 ± 2,6	2,08 ± 3,9	3,7 ± 4,5
Функциональный индекс Драйзера	11,3 ± 3,8	12,3 ± 4,8	8,34 ± 3,9	12,2 ± 2,2	8,33 ± 4,9	12,5 ± 5,3	8,32 ± 5,4	12,6 ± 3,3
Глобальная спонтанная боль по ВАШ (мм)	55,8 ± 14,4	53,4 ± 15,6	34,47 ± 12,5	52,4 ± 10,3	34,46 ± 16,3	52,5 ± 11,5	34,54 ± 13,3	53 ± 12,6

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш опыт показал, что через 6 месяцев в группе женщин, получающей МГТ, отмечалась стабилизация со стороны пародонтальной области, по сравнению с группой контроля. Это выражалось в тенденции к дальнейшему снижению периодонтального индекса, индекса кровоточивости, уменьшению глубины пародонтального кармана. В группе женщин, получающей МГТ, не наблюдалось прогрессирования пародонтальных нарушений. Через 12 месяцев периодонтальный индекс, индекс кровоточивости, глубина пародонтальных карманов у этих женщин

были на том же уровне, что и через 3 и 6 месяцев приема МГТ. Также отмечено уменьшение боли по Шкале ВАШ, улучшение со стороны функционального индекса Драйзера через 3 месяца приема МГТ и стабилизация положительных эффектов на том же уровне в течение 12 месяцев.

Следует отметить, что в контрольной группе состояние пародонта несколько ухудшилось, выявлено снижение МПКТ в шейке бедренной кости и в поясничном отделе позвоночника на 8,15 и 11,2% соответственно. 

Поступила / Received 10.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 24.03.2020

Принята в печать / Accepted 25.03.2020

Список литературы / References

- Gold E.B. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(3):425–440. doi: 10.1016/j.ogc.2011.05.002.
- Ceylan B, Özerdoğan N. Factors affecting age of onset of menopause and determination of quality of life in menopause. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(1):43–49. doi: 10.4274/tjod.79836.
- Cekici A., Baser U., Isik G., Akhan S.E., Issever H., Onan U. Periodontal treatment outcomes in post menopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Istanbul Univ Fac Dent.* 2015;49(3):39–44. doi: 10.17096/jiufd.61637.
- Pizzo G., Guiglia R., Licata M.E., Pizzo I., Davis J.M., Giuliani G. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. *Med Sci Monit.* 2011;17(4):PH23–PH27. doi: 10.12659/MSM.881700.
- Ran S.Y., Yu Q., Chen Y., Lin S.Q. Prevention of postmenopausal osteoporosis in Chinese women: A 5-year, double-blind, randomized, parallel placebo-controlled study. *Climacteric.* 2017;20:391–396. doi: 10.1080/13697137.2017.1325459.
- Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. и соавт. Остеопороз в российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2018;24(1):155–168. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Lesnyak O.M., Baranova I.A., Belova K.Y., Gladkova E.N., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. et al. Osteoporosis in Russian Federation: epidemiology, socio-medical and economical aspects (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018;24(1):155–168. (In Russ.) doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- Намханов В.В. Влияние потери минеральной плотности костной ткани на пародонтальный статус пациентов. *Вестник Бурятского Государственного Университета. Медицина и фармация.* 2014;(12):93–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22532195>.
- Namkhanov V.V. Impact of the loss of mine Намханов В.В. Влияние потери минеральной плотности костной ткани на пародонтальный статус пациентов. *Вестник Бурятского Государственного Университета. Медицина и фармация.* 2014;(12):93–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22532195>.
- Namkhanov V.V. Impact of the loss of mineral density of bone tissue on the periodontal status of patients. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Meditsina i farmatsiya = Bulletin of Banzarov Buryat State University. Medicine and Pharmacy.* 2014;(12):93–96. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=22532195>.
- Xue W., Deng Y., Wang Y.F., Sun A.J. Effect of half-dose and standard-dose conjugated equine estrogens combined with natural progesterone or dydrogesterone on components of metabolic syndrome in healthy postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Chin Med J (Engl).* 2016;129:2773–2779. doi: 10.4103/0366-6999.194646.
- Posch M., Schranz A., Lener M. et al. Effectiveness of a Mini-Trampoline Training Program on Balance and Functional Mobility, Gait Performance, Strength, Fear of Falling and Bone Mineral Density in Older Women with Osteopenia. *Clin Interv Aging.* 2019;14:2281–2293. doi: 10.2147/CIA.S230008.
- Almeida M., Laurent M.R., Dubois V. et al. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2017;97(1):135–187. doi: 10.1152/physrev.00033.2015.
- Kim M.J., Cho J., Ahn Y., Yim G., Park H.Y. Association between physical activity and menopausal symptoms in perimenopausal women. *BMC Womens Health.* 2014;14:122. doi: 10.1186/1472-6874-14-122.
- Cosman F., de Beur S.J., LeBoff M.S., Lewiecki E.M., Tanner B., Randall S. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2014;25(10):2359–2381. doi: 10.1007/s00198-014-2794-2.
- Svedbom A., Hernlund E., Ivergard M., Compston J., Cooper C., Stenmark J. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2013;8:137. doi: 10.1007/s11657-013-0137-0.
- Rodríguez-Landa J.F., Puga-Olguin A., Germán-Ponciano L.J., García-Ríos R.I., Soria-Fregozo C. Anxiety in Natural and Surgical Menopause - Physiologic and Therapeutic Bases. In: Durbano F. *A Fresh Look at Anxiety Disorders.* London: IntechOpen; 2015, pp. 173–196. doi: 10.5772/60621.
- Kannus P., Sievänen H., Palvanen M., Järvinen T., Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet.* 2005;366(9500):1885–1893. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67604-0.

Информация об авторах:

Шафиева Ирина Алексеевна, к.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заведующая отделением эндокринологии и остеопороза, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Клиники Самарского государственного медицинского университета»; 443079, Россия, Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б; e-mail: ifabtdf@yandex.ru

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; главный внештатный специалист по гериатрии, Министерство здравоохранения Самарской области; 443010, Россия, Самара, ул. Ленинская, д. 73; e-mail: osteoporosis@gmail.com

Василькова Елена Валерьевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-медицина»; 443125, Россия, Самара, ул. Ново-Садовая, д. 222Б; e-mail: elena.vasilkova@gmail.com

Шафиева Алёна Витальевна, студентка 5-го курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: 89.alyna.go123@gmail.com

Information about the authors:

Irina A. Shafieva, Cand. of Sci. (Med.), Rheumatologist of the Highest Qualification Grade, Head of Endocrinology and Osteoporosis Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Clinics of Samara State Medical University"; 3, Karla Marxa St., Samara, 443079, Russia; e-mail: ifabtdf@yandex.ru

Svetlana V. Bulgakova, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Chair for Geriatrics and Age Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Chief External Expert in Geriatrics, Ministry of Health of the Samara Region; 73, Leninskaya St., Samara, 443010, Russia; e-mail: osteoporosis@gmail.com

Elena V. Vasilkova, Cand. of Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Private Healthcare Institution "Central Clinical Hospital «RZD-Medicine»; 222B, Novo-Sadovaya St., Samara, 443125, Russia; e-mail: elena.vasilkova@gmail.com

Alena V. Shafieva, a fifth year student, General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Samara State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; e-mail: 89.alyna.go123@gmail.com

Предикторы невынашивания при многоплодной беременности

С.В. Баринов¹, ORCID: 0000-0002-0357-7097, e-mail: barinov_omsk@mail.ru

А.А. Белинина², ORCID: 0000-0002-1038-3661, e-mail: antonina_belinina@mail.ru

О.В. Колядо², ORCID: 0000-0002-5812-4925, e-mail: kolyado.ov@gmail.com

И.В. Молчанова², ORCID: 0000-0002-0741-8974, e-mail: molcanova2008@yandex.ru

А.А. Шкрет², ORCID: 0000-0002-6914-4117, e-mail: lina.sherman@yandex.ru

С.С. Степанов¹, ORCID: 0000-0003-0741-3337, e-mail: serg_stepanov@mail.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Алтайский краевой клинический перинатальный центр; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, д. 154

Резюме

Введение. Число женщин с многоплодием растет повсеместно, особенно в странах с высоким уровнем оказания медицинской помощи, где активно используются вспомогательные репродуктивные технологии. По данным зарубежных исследований, одна треть рождающихся двоен – результат вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), в связи с чем в будущем можно прогнозировать лишь рост многоплодия. Основная акушерская проблема данных беременностей – это проблема невынашивания.

Цель исследования: Определение предикторов невынашивания при многоплодной беременности для разработки профилактических мероприятий по развитию ранних преждевременных родов у данной группы пациенток.

Материал и методы: Проведено ретроспективное контролируемое обсервационное исследование, включающее в себя 154 пациентки с многоплодной беременностью, которые были родоразрешены в Алтайском краевом клиническом перинатальном центре. Для определения предикторов невынашивания был применен логистический анализ.

Результаты: Проведенное исследование показало, что предикторы отличаются по триместрам своим составом и силой. На основе выявленных предикторов составлены модели прогноза преждевременных родов с высоким уровнем корректного предсказания для каждого триместра гестации. Большинство выявленных нами предикторов носят неуправляемый анамнестический характер, но выявление данных предикторов крайне важно для формирования беременных высокой группы риска преждевременных родов и дальнейшего особого медицинского сопровождения. Профилактировать преждевременные роды необходимо начинать с прегравидарного этапа: планирование беременности возможно только после лечения хронического эндометрита, с последующим контролем микрофлоры влагалища и гестагенной поддержкой. С небольшой долей вероятности можно говорить о предотвращении ИЦН, однако своевременная ее коррекция является важным фактором улучшения перинатального исхода. Наложение акушерского пессария у беременных с многоплодием и ИЦН позволило пролонгировать гестационный срок на 7 недель.

Заключение: комплексный подход ведения беременных с многоплодием на основе применения прогностических шкал невынашивания позволяет снизить число ранних преждевременных родов.

Ключевые слова: акушерский пессарий, истмико-цервикальная недостаточность, невынашивание, предикторы, многоплодная беременность, преждевременные роды

Для цитирования: Баринов С.В., Белинина А.А., Колядо О.В., Молчанова И.В., Шкрет А.А., Степанов С.С. Предикторы невынашивания при многоплодной беременности. *Медицинский совет.* 2020;(3):144–150. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-144-150.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The predictors of preterm labour in patients with multiple pregnancy

Sergei V. Barinov¹, ORCID: 0000-0002-0357-7097, e-mail: barinov_omsk@mail.ru

Antonina A. Belinina², ORCID: 0000-0002-1038-3661, e-mail: antonina_belinina@mail.ru

Olga V. Koliado², ORCID: 0000-0002-5812-4925, e-mail: kolyado.ov@gmail.com

Irina V. Molchanova², ORCID: 0000-0002-0741-8974, e-mail: molcanova2008@yandex.ru

Alina A. Shkret², ORCID: 0000-0002-6914-4117, e-mail: lina.sherman@yandex.ru

Sergei S. Stepanov¹, ORCID: 0000-0003-0741-3337, e-mail: serg_stepanov@mail.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia

² Altai Regional Clinical Perinatal Centre; 154, Fomina St., Barnaul, 656045, Russia

Abstract

Introduction. The number of women with multiple pregnancy is increasing worldwide, especially in countries with a high level of health care, where assisted reproductive technologies are widely used. According to foreign studies, one third of twins are born as a result of Assisted Reproductive Technologies (ART), so only an increase in multiple pregnancy can be predicted in the future. The main obstetric problem with these pregnancies is the problem of carrying.

Objective: To identify the predictors of preterm birth in patients with multiple pregnancy in order to improve monitoring and prophylactic measures among this cohort of women.

Material and methods: A retrospective controlled observational study, including 154 patients with multiple pregnancies was carried out. Logistic analysis was used to identify the predictors of preterm labour.

Results: The study showed that the predictors of preterm birth varied from one trimester to another. Based on the identified predictors, the predictive models for each trimester of pregnancy were compiled. Most of the identified predictors are related to obstetrical history. Risk groups formation, based on the identification of these predictors, is extremely important for qualified medical support. Prophylactic measures should be performed on the pre-conceptional stage. Pregnancy planning should be recommended only after treatment of chronic endometritis, followed by control of vaginal microflora and progesterone support. It is hardly possible to talk about the prevention of cervical insufficiency. However, cervical correction is an important factor for perinatal outcomes improving. The research suggests that the insertion of cervical pessary in women with multiple pregnancy and cervical insufficiency allows to prolong the gestational period for 7 weeks.

Conclusion: a comprehensive approach of management of women with multiple pregnancy based on the prognostic scales of preterm labour, allows to reduce the preterm birth rate.

Keywords: cervical insufficiency, miscarriage, multiple pregnancy, predictors, premature birth, pessary

For citation: Barinov S.V., Belinina A.A., Koliado O.V., Molchanova I.V., Shkret A.A., Stepanov S.S. The predictors of preterm labour in patients with multiple pregnancy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):144–150. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-144-150.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пациентки с многоплодной беременностью относятся к группе высокого риска акушерских и перинатальных осложнений [1]. Число женщин с многоплодием растет повсеместно, особенно в странах с высоким уровнем оказания медицинской помощи, где активно используются вспомогательные репродуктивные технологии [2]. По данным зарубежных исследований, одна треть рождающихся двоен – результат ВРТ, в связи с чем в будущем можно прогнозировать лишь рост многоплодия [3]. Основная акушерская проблема данных беременностей – это проблема вынашивания. В исследовании американских ученых частота преждевременных родов среди многоплодных беременностей составляет 59%, частота родов до 32 недель беременности – 11%, 55% из новорожденных двоен рождены с низкой массой тела и 10% – с очень низкой массой тела [4]. Младенческая смертность среди многоплодной беременности значительно выше, чем при одноплодной, в первую очередь также по причине недоношенности [5]. Задачей акушерской службы является предупреждение гестационных осложнений, связанных с многоплодием, путем эффективного выявления факторов риска и целенаправленных профилактических мероприятий [6]. Однако, несмотря на важность проблемы, до сих пор отсутствуют нормативно-правовые акты и внедренные в широкое применение клинические рекомендации и протоколы лечения по ведению и родоразрешению женщин с многоплодной беременностью, что препятствует формированию персонализированного подхода по профилактике, мониторингу преждевременных родов и улучшению акушерских исходов у данной группы пациенток.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение предикторов невынашивания при многоплодной беременности для разработки профилактических мероприятий по развитию ранних преждевременных родов у данной группы пациенток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное контролируемое обсервационное исследование, включающее 154 пациентки с многоплодной беременностью, которые были родоразрешены в Алтайском краевом клиническом перинатальном центре.

Для оценки вероятности риска развития преждевременных родов в качестве возможных предикторов у исследуемых женщин рассмотрены 114 потенциальных факторов риска: 80 медико-социальных и 34 лабораторных показателя. Среди возможных факторов риска были изучены: 1) социальные факторы (возраст, семейное положение, образование, занятость, экономический статус, возраст мужа); 2) соматический анамнез (болезни эндокринной системы, нервной системы, системы кровообращения, инфекционные, психические заболевания, доброкачественные новообразования, болезни органов дыхания, органов пищеварения, костно-мышечной и мочеполовой системы); 3) гинекологический и акушерский анамнез (менструальная функция, наличие бесплодия, воспалительных заболеваний органов малого таза, патологии шейки матки, гормонозависимых заболеваний, операций на органах малого таза, паритет беременности и родов, течение и исходы предыдущих беременностей); 4) течение настоящей беременности (наличие прегравидарной подготовки, ВРТ, тип плаценты, кровомазание в первом триместре, ОРВИ во время беременности, бактериурия, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) и способы ее коррекции, данные УЗИ в первом, втором и третьем триместрах, показатели пренатального скрининга, нарушение микробиоценоза влагалища в первом, втором и третьем триместрах, наличие гестационного диабета, преэклампсии, задержки развития плода, анемии, вызванных беременностью отеков); 5) данные лабораторного обследования пациенток на амбулаторном этапе (общеклинические, биохимические, бактериологические тесты).

Критериями исключения явились экстрагенитальные заболевания в стадии декомпенсации, хромосомные

нарушения или врожденные пороки развития плода/плодов, синдром фето-фетальной трансфузии, антенатальная гибель одного из плодов.

Статистический анализ данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики на персональном компьютере при помощи пакета программ прикладной статистики Microsoft Excel 2010, Statistica 10.0, SigmaPlot. Для уровня статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$. Для построения математической модели использовали метод бинарной логистической регрессии. Для определения силы связи между независимыми переменными применяли корреляционный анализ. С целью создания более сложных моделей объективной оценки определения внутренних связей использовали методы кластерного анализа и многомерного шкалирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Алтайском краевом клиническом перинатальном центре (АККПЦ) ежегодно происходит около 5 тыс. родов. Согласно действующему на территории края приказу о трехуровневой системе оказания медицинской помощи и маршрутизации беременных, перинатальный центр концентрирует беременных высокой группы риска, в том числе пациенток с многоплодной беременностью. В 2018 году в АККПЦ прошел 41% многоплодных родов из всего числа беременных Алтайского края (154/378).

При анализе многоплодия по типу плацентации и амниальности установлено, что в 55% случаев выявлялась дихориальная диамниотическая двойня (ДХДА), монохориальная диамниотическая двойня (МХДА) в 42,5% случаев, монохориальная моноамниотическая (МХМА) в 2,5% случаев. Возрастной состав беременных с многоплодием колебался от 17 до 43 лет. Средний возраст составил $29,2 \pm 1,7$ лет. Каждая третья (37%) многоплодная беременность явилась результатом вспомогательных репродуктивных технологий. Гинекологический анамнез беременных с многоплодием представлен хроническим эндометритом (21,7%), перенесенными операциями на органах малого таза (операции на придатках) (18,8%), заболеваниями, сопровождающимися эндокринной дисфункцией (миома матки, эндометриоз, нарушения менструальной функции) (11,04%). В 64,3% случаях пациенткам с многоплодием предстояли повторные роды, причем каждая третья имела рубец на матке после кесарева сечения (27/99). При оценке соматического здоровья наиболее часто выявлялись хроническая артериальная гипертензия (40,3%), хронический пиелонефрит (20,1%) и ожирение (18,8%). У 39% женщин беременность наступила без прегравидарной подготовки.

Частота недонашивания беременности при многоплодии составила 60,1%, что сопоставимо с данными, представленными большинством исследований [7]. Анализ структуры преждевременных родов у пациенток с многоплодием показал, что 4,4% были очень ранними, 8,8% завершились в сроке с 28 до 30,6 нед., 22,7% в сроке с 31 до 33,6 нед., в 64,1% случаев роды произошли в период гестации с 34 до 36,6 нед. [8].

Истмико-цервикальная недостаточность – основной механизм реализации преждевременных родов при многоплодии. Среди обследованных пациенток 40% преждевременных родов произошли на фоне ИЦН (60/154).

В нашем исследовании признаки истмико-цервикальной недостаточности, подтвержденные ультразвуковой цервикометрией (укорочение шейки матки менее 25 мм и/или дилатацией цервикального канала более 10 мм), и ее коррекцию акушерским пессарием получали 53% женщин (82/154). С целью коррекции использовался перфорированный силиконовый пессарий «Доктор Арабин». 37,1% пациенток признаков ИЦН не имели (57/154). Среди обследованных женщин были беременные, у которых коррекция ИЦН проведена не была в связи с поздней диагностикой данного осложнения (поступление в АККПЦ в родах) или по иным причинам (9,9%) (15/154). Средняя длительность ношения акушерского пессария у женщин с ИЦН составила 15,5 недель.

Частота преждевременных родов у пациенток с ИЦН, получавших коррекцию пессарием, выявлялась в 55% случаев (45/82), у пациенток без ИЦН – в 58% случаев (33/57) ($p > 0,05$) (табл. 1).

- Таблица 1. Структура родов по гестационному сроку
- Table 1. Structure of births by gestation period

Гестационные сроки	ИЦН, коррекция шейки матки (n = 82) абс. (%)	Без ИЦН (n = 57) абс. (%)	ИЦН, без коррекции шейки матки (n = 15) абс. (%)	P
≤ 28 нед.	0	0	4 (26,7)	$p_{1-3,2-3} < 0,001$
≤ 34 нед.	7 (8,5)	7 (12,3)	11 (73,3)	$p_{1-3,2-3} < 0,05$
34–37 нед.	30 (36,6)	17 (29,8)	0	$p_{1-3,2-3} < 0,001$
≥ 37 нед.	45 (54,9)	33 (57,9)	0	$p_{1-3,2-3} < 0,001$

Средний срок родоразрешения у пациенток с ИЦН и коррекцией пессарием составил $35,6 \pm 0,8$ нед., а у пациенток без ИЦН – $35,2 \pm 1,2$ нед. Пациентки с ИЦН и отсутствием ее коррекции (15/154) во всех случаях закончили беременность родами до 30,6 нед., средний срок родоразрешения составил $28,6 \pm 0,6$ нед., что объясняет неблагоприятные перинатальные исходы у этих пациенток (табл. 2). Пациентки, которым была своевременно произведена коррекция ИЦН, и пациентки, не имеющие признаков угрозы прерывания беременности, не отличались сроками родоразрешения, их новорожденные в большинстве случаев имели высокую оценку по шкале Апгар, и в обеих группах отсутствовали неблагоприятные перинатальные исходы. Наложение акушерского пессария у пациенток с многоплодием и ИЦН (82/154) показало значимое увеличение продолжительности гестации (7 нед.) по сравнению с пациентками без коррекции ИЦН (15/154) ($p < 0,00$).

Путем проведения корреляционного анализа были установлены наиболее вероятные независимые переменные (предикторы), которые, помимо статистической

● **Таблица 2.** Перинатальные исходы

● **Table 2.** Perinatal outcomes

Показатели	ИЦН, коррекция шейки матки (n = 82) абс. (%)	Без ИЦН (n = 57) абс. (%)	ИЦН, без коррекции шейки матки (n = 15) абс. (%)	P
Оценка по шкале Апгар, n (%)				
7–10 баллов	80 (97,5)	55 (96,5)	5 (33,3)	$p_{1-3,2-3} < 0,05$
4–6 баллов	2 (2,5)	2 (3,5)	8 (53,3)	$p_{1-3,2-3} < 0,05$
менее 4 баллов	0	0	2 (13,3)	$p_{1-3,2-3} < 0,05$
Вес новорожденных, г	2139 ± 521	2089 ± 412,1	1258 ± 209,1	$p_{1-3,2-3} < 0,001$
Младенческие потери				
РНС	0	0	1 (6,6)	$p_{1-3,2-3} < 0,05$
ПНС	0	0	1 (6,6)	$p_{1-3,2-3} < 0,05$

связи с преждевременными родами (зависимая переменная), с клинических позиций также могут быть предикторами возникновения преждевременных родов. Сочетанное использование кластерного анализа и многомерного шкалирования корреляционных матриц позволило показать различия в структуре связей независимых переменных (предикторов), характеризующих вероятность угрозы прерывания беременности в первом, втором и третьем триместрах беременности. С помощью метода логистической регрессии удалось построить математическую модель вероятности развития преждевременных родов с высоким уровнем корректного предсказания.

Среди всех вероятных предикторов риска прогноза преждевременных родов статистически значимо ($p \leq 0,05$) на преждевременные роды в первом триместре влияют следующие показатели: 1) наличие рубца на матке после кесарева сечения; 2) операции на органах малого таза в анамнезе (операции на яичниках); 3) отсутствие прегра-

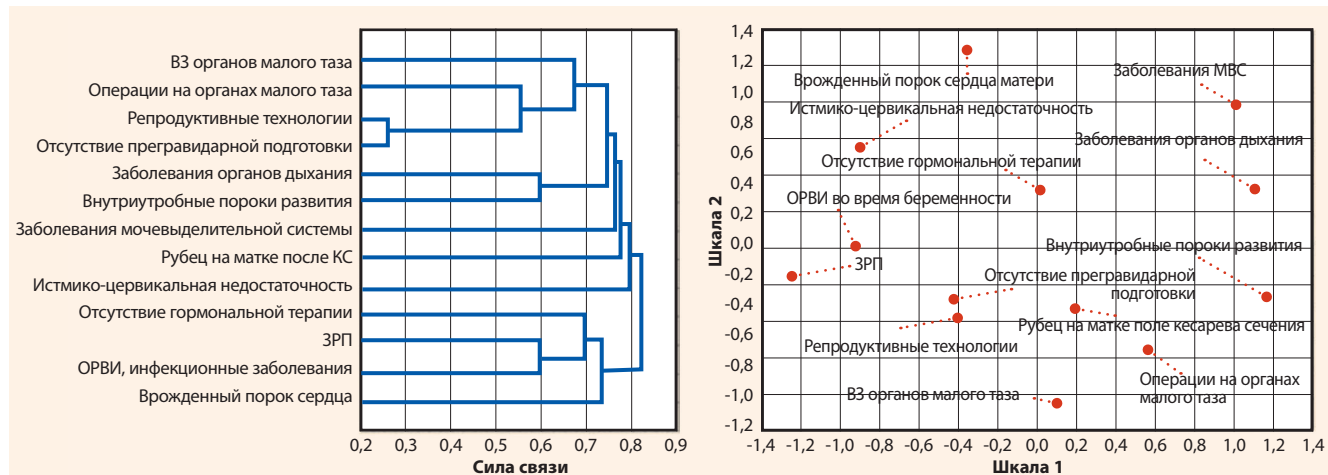
видарной подготовки; 4) заболевания органов мочевыводящей системы; 5) отсутствие гестагенотерапии. Наибольшую значимость имеют «наличие рубца на матке после кесарева сечения» ($p = 0,02$) и «операции на органах малого таза в анамнезе» ($p = 0,03$), однако включение в модель только этих переменных дает очень низкий уровень распознавания преждевременных родов. Добавление в модель переменных «отсутствие прегравидарной подготовки» ($p = 0,05$), «заболевания органов мочевыводящей системы» ($p = 0,05$) и «отсутствие гестагенотерапии» ($p = 0,057$) позволило увеличить корректное распознавание преждевременных родов до 13,5%, общее распознавание – 76,0% ($\chi^2 = 15,9$; $df = 5$; $p = 0,007$) (рис. 1).

Во втором триместре модель прогноза преждевременных родов выстроена на основании следующих предикторов: 1) операции на органах малого таза в анамнезе (операции на яичниках) ($p = 0,001$); 2) отсутствие прегравидарной подготовки ($p = 0,002$); 3) наличие гормонозависимых заболеваний (миома матки) ($p = 0,005$); 4) наличие бесплодия ($p = 0,02$); 5) использование вспомогательных репродуктивных технологий ($p = 0,02$); 6) истмико-цервикальная недостаточность ($p = 0,03$); 7) монохориальный тип плацентации ($p = 0,03$). Эта модель обладает высоким уровнем прогностической значимости ($\chi^2 = 32,8$; $df = 7$; $p = 0,0001$), корректное предсказание – 75,3%. Модель предсказывает 51,8% случаев преждевременных родов (рис. 2).

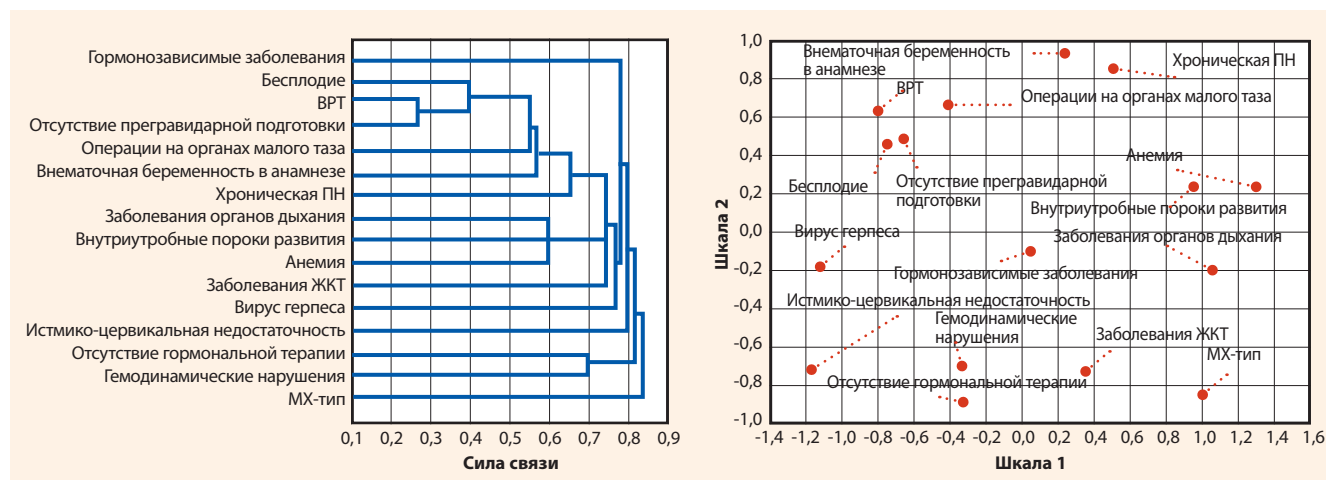
В третьем триместре прогностическая модель построена по следующим статистически значимым для прогноза переменным: 1) наличие гипертензивного синдрома ($p = 0,008$); 2) вагинит ($p = 0,02$); 3) гемодинамические нарушения в системе «мать – плацента – плод» ($p = 0,03$); 4) маловодие ($p = 0,04$). Данная модель имеет высокую прогностическую значимость ($\chi^2 = 11,4$; $df = 4$; $p = 0,043$), корректное предсказание составляет 72,7%. Модель предсказывает 38,1% случаев преждевременных родов (рис. 3).

● **Рисунок 1.** Результаты иерархического кластер-анализа (а) и многомерного шкалирования (б) у пациенток (n = 154) в первом триместре

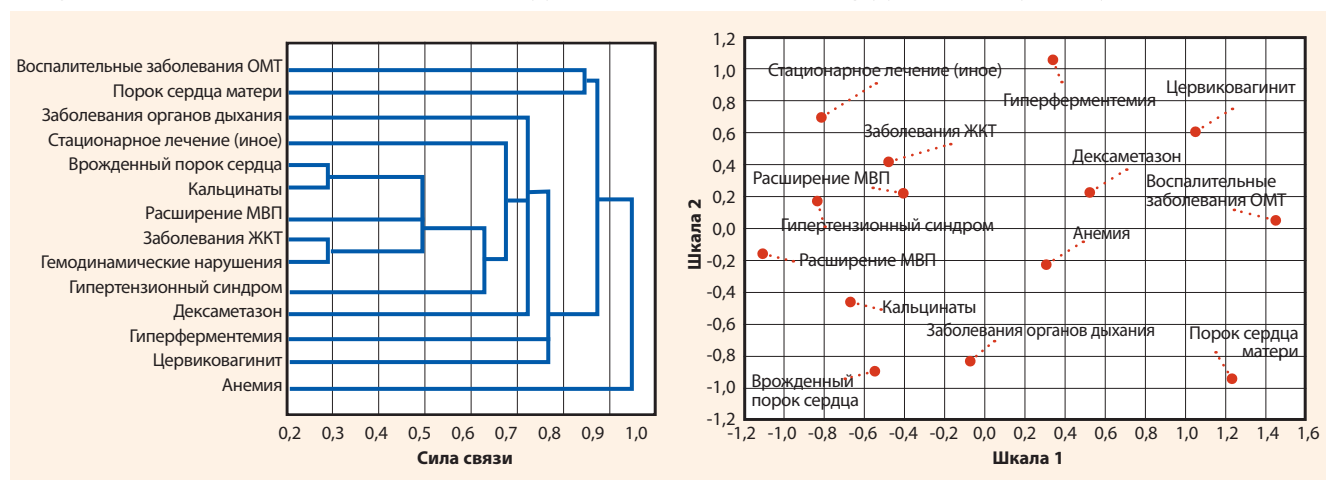
● **Figure 1.** Results of hierarchical cluster analysis (a) and multidimensional scaling (b) in patients (n = 154) in the first trimester



- **Рисунок 2.** Результаты иерархического кластер-анализа (а) и многомерного шкалирования (б) у пациенток (n = 154) во втором триместре
- **Figure 2.** Results of hierarchical cluster analysis (a) and multidimensional scaling (b) in patients (n = 154) in the second trimester



- **Рисунок 3.** Результаты иерархического кластер-анализа (а) и многомерного шкалирования (б) у пациенток (n = 154) в третьем триместре
- **Figure 3.** Results of hierarchical cluster analysis (a) and multidimensional scaling (b) in patients (n = 154) in the third trimester



Интересным является то, что доказанные факторы риска преждевременных родов для одноплодной беременности, такие как высокий паритет, репродуктивные потери в анамнезе, юный и поздний репродуктивный возраст, наличие никотиновой зависимости, в случае с многоплодием имели низкую предсказательную ценность. Это свидетельствует о том, что многоплодная беременность требует иного подхода с точки зрения мониторинга и профилактики гестационных осложнений, что подтверждает мнение других авторов [8].

Общими с одноплодной беременностью являются лишь такие факторы риска, как истмико-цервикальная недостаточность и наличие вагинита [9]. Возможно, это связано с тем, что реализация угрозы прерывания беременности при многоплодии имеет дополнительные патогенетические механизмы [10]. С точки зрения практического акушерства целесообразно деление факторов риска на управляемые и неуправляемые. Данное деление позволяет проводить прогнозирование и профилактику

неблагоприятного исхода путем воздействия на управляемые факторы [11].

Большинство выявленных нами предикторов, такие как «операции на органах малого таза», «наличие рубца на матке после кесарева сечения», «наличие бесплодия», «использование вспомогательных репродуктивных технологий», носят неуправляемый анамнестический характер, однако их выявление крайне важно для формирования у беременных группы риска преждевременных родов, подлежащей особому наблюдению [12]. Управляемыми можно считать факторы: «отсутствие гестагенотерапии», «отсутствие прегравидарной подготовки», «наличие вагинальной инфекции» [13].

Проблема охвата прегравидарной подготовкой, к сожалению, до сих пор является проблемой амбулаторного этапа, которая в большей мере носит социальный характер [14]. Подготовка к беременности, несомненно, должна начинаться с лечения хронического эндометрита и нормализации микрофлоры влагалища. Последующий контроль вагиналь-

ной микрофлоры пациенток, угрожаемых по невынашиванию, является одной из основных задач врача акушера-гинеколога диспансерного наблюдения. Отсутствие гестагенотерапии при многоплодии является дефектом наблюдения беременной и должно быть нивелировано как фактор риска.

Маловероятно, что можно говорить о предотвращении ИЦН, однако своевременная ее коррекция является важным фактором улучшения перинатального исхода [15]. Приведенные результаты показывают несомненную эффективность акушерского пессария как метода коррекции ИЦН у пациенток с многоплодием, что требует дальнейшего изучения методов коррекции шейки у беременных с многоплодием в зависимости от длины шейки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что предикторы невынашивания для многоплодной беременности отличаются составом и силой в зависимости от триместра беременности.

Использование перфорированного силиконового акушерского пессария позволяет пролонгировать беременность у женщин с многоплодием и признаками ИЦН до $35,6 \pm 0,8$ нед.



Поступила / Received 20.01.2020

Поступила после рецензирования / Revised 05.02.2020

Принята в печать / Accepted 15.03.2020

Список литературы

1. Сичинава Л.Г. Многоплодие. Современные подходы к тактике ведения беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(2):131–138. Available at: <https://www.gynecology.ru/jour/article/view/78>.
2. Ananth C.V., Chauhan S.P. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):156–161. doi: 10.1055/s-0038-1668117.
3. Kulkarni A.D., Jamieson D.J., Jones H.W. Jr et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2218–2225. doi: 10.1056/NEJMoa1301467.
4. Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J., Curtin S.C., Matthews T.J. Births Final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep*. 2015;64(12):1–64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727629>.
5. Misra D.P., Ananth C.V. Infant mortality among singletons and twins in the United States during 2 decades: effects of maternal age. *Pediatrics*. 2002;110(6):1163–1168. doi: 10.1007%2Fs13524-012-0132-x.
6. Баринов С.В., Рогова Е.В., Долгих Т.И., Кадцина Т.В. Особенности течения многоплодной беременности в сочетании с тромбофилиями. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014;(2):39–42. Режим доступа: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/issue/55/54>.
7. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J.K. Three decades of twin births in the United States, 1980–2009. *NCHS Data Brief*. 2012;(80):1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617378#>.
8. Barinov S.V., Artyukov N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirskaia Y.I., Belinina A.A. et al. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;2019:1–9. doi: 10.1080/14767058.2019.1656195.
9. Баринов С.В., Артыков Н.В., Новикова О.Н., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Белинина А.А. и др. Опыт ведения беременных группы высокого риска

- по преждевременным родам с применением акушерского куполообразного пессария и серкляжа. *Акушерство и гинекология*. 2019;(1):140–148. doi: 10.18565/aig.2019.1.140-148.
10. Lockwood C.J. *Pathogenesis of spontaneous preterm birth*. Literature review current through: Aug 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth/print>.
11. McClure E.M., Saleem S., Goudar S.S., Moore J.L., Garces A., Esamai F. et al. Stillbirth rates in low-middle income countries 2010–2013: a population-based, multi-country study from the Global Network. *Reprod Health*. 2015;90(12):1379–1385. doi: 10.1186%2F1742-4755-12-S2-S7.
12. Smith K.L., Manktelow N.B., Draper E.S., Boyle E.M., Johnson S.J., Field D.J. Paediatrics Research Trends in the incidence and mortality of multiple births by socioeconomic deprivation and maternal age in England: population-based cohort study. *BMJ*. 2014;4(4):16–32. doi: 10.1136%2Fbmjopen-2013-004514.
13. Dang V.Q., Nguyen L.K., Pham T.D., He Y.T.N., Vu K.N., Phan M.T.N. et al. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):459–467. doi: 10.1097/AOG.0000000000003136.
14. McLennan A.S., Gyamfi-Bannerman C., Ananth C.V., Wright J.D., Siddiq Z., D'Alton M.E., Friedman A.M. The Role of Maternal Age in Twin Pregnancy Outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):80.e1–80.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.002.
15. Goya M., de la Calle M., Pratcorona L., Merced C., Rodó C., Serrano A. et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):145–152. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012.

References

1. Sichinava L.G. Current approaches to management of multiple pregnancies. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(2):131–138. (In Russ.) Available at: <https://www.gynecology.ru/jour/article/view/78>.
2. Ananth C.V., Chauhan S.P. Epidemiology of twinning in developed countries. *Semin Perinatol*. 2012;36(3):156–161. doi: 10.1055/s-0038-1668117.
3. Kulkarni A.D., Jamieson D.J., Jones H.W. Jr et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2218–2225. doi: 10.1056/NEJMoa1301467.
4. Hamilton B.E., Martin J.A., Osterman M.J., Curtin S.C., Matthews T.J. Births Final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep*. 2015;64(12):1–64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26727629>.
5. Misra D.P., Ananth C.V. Infant mortality among singletons and twins in the United States during 2 decades: effects of maternal age. *Pediatrics*. 2002;110(6):1163–1168. doi: 10.1007%2Fs13524-012-0132-x.
6. Barinov S.V., Rogova E.V., Dolgich T.I., Kadtsina T.V. Features of a course of polycarpous pregnancy in combination with thrombophilia. *Mat' i ditya v Kuzbasse = Mother and Child in Kuzbass*. 2014;(2):39–42. (In Russ.) Available at: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/issue/55/54>.
7. Martin J.A., Hamilton B.E., Osterman M.J.K. Three decades of twin births in the United States, 1980–2009. *NCHS Data Brief*. 2012;(80):1–8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22617378#>.
8. Barinov S.V., Artyukov N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirskaia Y.I., Belinina A.A. et al. Analysis of risk factors and predictors of pregnancy loss and strategies for the management of cervical insufficiency in pregnant women at a high risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;2019:1–9. doi: 10.1080/14767058.2019.1656195.
9. Barinov S.V., Artyukov N.V., Novikova O.N., Shamina I.V., Tirskaia Y.I., Belinina A.A. et al. Experience in managing pregnant women at high risk

- for preterm birth, by using a dome-shaped obstetric pessary and cerclage. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(1):140–148. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.1.140-148.
10. Lockwood C.J. *Pathogenesis of spontaneous preterm birth*. Literature review current through: Aug 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-spontaneous-preterm-birth/print>.
11. McClure E.M., Saleem S., Goudar S.S., Moore J.L., Garces A., Esamai F. et al. Stillbirth rates in low-middle income countries 2010–2013: a population-based, multi-country study from the Global Network. *Reprod Health*. 2015;90(12):1379–1385. doi: 10.1186%2F1742-4755-12-S2-S7.
12. Smith K.L., Manktelow N.B., Draper E.S., Boyle E.M., Johnson S.J., Field D.J. Paediatrics Research Trends in the incidence and mortality of multiple births by socioeconomic deprivation and maternal age in England: population-based cohort study. *BMJ*. 2014;4(4):16–32. doi: 10.1136%2Fbmjopen-2013-004514.
13. Dang V.Q., Nguyen L.K., Pham T.D., He Y.T.N., Vu K.N., Phan M.T.N. et al. Pessary Compared With Vaginal Progesterone for the Prevention of Preterm Birth in Women With Twin Pregnancies and Cervical Length Less Than 38 mm: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2019;133(3):459–467. doi: 10.1097/AOG.0000000000003136.
14. McLennan A.S., Gyamfi-Bannerman C., Ananth C.V., Wright J.D., Siddiq Z., D'Alton M.E., Friedman A.M. The Role of Maternal Age in Twin Pregnancy Outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(1):80.e1–80.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.03.002.
15. Goya M., de la Calle M., Pratcorona L., Merced C., Rodó C., Serrano A. et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):145–152. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012.

Информация об авторах:

Баринов Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: barinov_omsk@mail.ru

Белинина Антонина Анатольевна, к.м.н., заместитель главного врача, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, д. 154; e-mail: antonina_belinina@mail.ru

Колядо Ольга Викторовна, заведующая отделением, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, д. 154; e-mail: kolyado.ov@gmail.com

Молчанова Ирина Владимировна, к.м.н., главный врач, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, д. 154; e-mail: molcanova2008@yandex.ru

Шкрет Алина Александровна, врач акушер-гинеколог, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»; 656045, Россия, Барнаул, ул. Фомина, д. 154; e-mail: lina.sherman@yandex.ru

Степанов Сергей Степанович, д.м.н., старший лаборант кафедры гистологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: serg_stepanov@mail.ru

Information about the authors:

Sergei V. Barinov, Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: barinov_omsk@mail.ru

Antonina A. Belinina, Cand. of Sci. (Med), Deputy Chief Medical Officer, Regional State Budgetary Institution of Healthcare "Altai Regional Clinical Perinatal Centre"; 154, Fomina St., Barnaul, 656045, Russia; e-mail: antonina_belinina@mail.ru

Olga V. Koliado, Head of Department, Regional State Budgetary Institution of Healthcare "Altai Regional Clinical Perinatal Centre"; 154, Fomina St., Barnaul, 656045, Russia; e-mail: kolyado.ov@gmail.com

Irina V. Molchanova, Cand. of Sci. (Med), Chief Medical Officer, Regional State Budgetary Institution of Healthcare "Altai Regional Clinical Perinatal Centre"; 154, Fomina St., Barnaul, 656045, Russia; e-mail: molcanova2008@yandex.ru

Alina A. Shkret, obstetrician-gynecologist, Regional State Budgetary Institution of Healthcare "Altai Regional Clinical Perinatal Centre"; 154, Fomina St., Barnaul, 656045, Russia; e-mail: lina.sherman@yandex.ru

Sergei S. Stepanov, Dr. of Sci. (Med), Senior Lab Technician of the Department of Histology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenin St., Omsk, 644043, Russia; e-mail: serg_stepanov@mail.ru

О противовирусных эффектах витамина D

О.А. Громова^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

И.Ю. Торшин¹, ORCID: 0000-0002-2659-7998, e-mail: tiy135@ccas.ru

Д.Е. Фролова³, ORCID: 0000-0002-1912-4607, e-mail: Frolova.D37@yandex.ru

Н.П. Лапочкина³, ORCID: 0000-0001-6722-2810, e-mail: lapochkina_n@mail.ru

О.А. Лиманова³, ORCID: 0000-0002-2342-3036, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

¹ Информатика и управление; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42

² Центр хранения и анализа больших данных Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 27

³ Ивановская государственная медицинская академия; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский проспект, д. 8

Резюме

Противодействие инфекционным заболеваниям весьма важно в акушерско-гинекологической практике. Витамин D – комплексный регулятор врожденного и приобретенного иммунитета. Известно, что недостаточная обеспеченность витамином D снижает антибактериальный и противовирусный иммунитет, стимулирует развитие патологий, ассоциированных с хроническим системным воспалением. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для поддержки иммунитета. Результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что возникающие на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление и нарушения врожденного иммунитета существенно снижают резистентность организма не только к туберкулезу, но и к вирусному гепатиту, ОРЗ, вирусам папилломы и герпеса.

Помимо ярко выраженного антибактериального эффекта, витамин D также характеризуется противовирусным действием. Увеличивая экспрессию интерферона-альфа, кателецидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активирует различные механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Результаты исследований показывают необходимость компенсации дефицита витамина D для успешной терапии вирусного гепатита, респираторных инфекций, вируса папилломы человека (ВПЧ) и герпесвируса.

В настоящей статье последовательно рассмотрены молекулярные основы противовирусного действия витамина D, результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на действие витамина D против вирусов гепатита, герпеса, RSV, Эпштейна – Барра, вируса папилломы человека, рассмотрена возможность применения витамина D в составе терапии этих и других вирусных патологий. Авторы проанализировали данные о влиянии витамина D на функции иммунитета и противовирусную защиту организма человека.

Ключевые слова: витамин D, иммунитет, папилломавирус, герпесвирус, вирус гепатита С

Благодарности: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-07-00537.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Фролова Д.Е., Лапочкина Н.П., Лиманова О.А. О противовирусных эффектах витамина D. *Медицинский совет*. 2020;(3):152–158. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

About antiviral effects of vitamin D

Olga A. Gromova^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-7663-710X, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin^{1,2}, ORCID: 0000-0002-2659-7998, e-mail: tiy135@ccas.ru

Darya E. Frolova³, ORCID: 0000-0002-1912-4607, e-mail: Frolova.D37@yandex.ru

Nina P. Lapochkina³, ORCID: 0000-0001-6722-2810, e-mail: lapochkina_n@mail.ru

Olga A. Limanova³, ORCID: 0000-0002-2342-3036, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

¹ Informatics and Management; 42, Vavilova St., Moscow, 119333, Russia

² Centre for Big Data Storage and Analysis Technologies (Lomonosov Moscow State University); 27, Lomonosovskiy Ave., 119192, Moscow, Russia

³ Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia

Abstract

Preventing infectious diseases is very important in obstetric and gynaecological practice. Vitamin D is a complex regulator of innate and adaptive immunity. It is known that lack of vitamin D reduces antibacterial and antiviral immunity, stimulates the development of pathologies associated with chronic systemic inflammation. Evidence from evidence-based medicine indicates the importance of using vitamin D preparations to support immunity. The results of fundamental and clinical studies have shown that chronic inflammation and congenital immunity disorders resulting from vitamin D deficiency significantly reduce the body's resistance not only to tuberculosis, but also to viral hepatitis, acute respiratory infections, papillomavirus and herpesvirus.

In addition to a pronounced antibacterial effect, vitamin D is also characterized by its antiviral action. By increasing the expression of interferon-alpha, cathelicidin, defensin and antiviral microRNA, vitamin D activates various mechanisms of congenital antiviral immunity. Studies show the need to compensate for vitamin D deficiency for successful therapy of viral hepatitis, respiratory infections, human papillomavirus (HPV) and herpesvirus.

In the present article the molecular fundamentals of antiviral action of vitamin D are sequentially considered, as well as the results of fundamental and clinical studies indicating the action of vitamin D against the viruses of hepatitis, herpes, RSV, Epstein-Barr, human papillomavirus, the possibility of using vitamin D in the treatment of these and other viral pathologies is considered. The authors analyzed data on the effect of vitamin D on immunity functions and antiviral protection of the human body.

Keywords: vitamin D, immunity, papillomavirus, herpesvirus, hepatitis C virus

Acknowledgements: The work was supported by the RFBR grant 20-07-00537.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.YU., Frolova D.E., Lapochkina N.P., Limanova O.A. On Antiviral Effects of Vitamin D. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):152–158. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-152-158.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Известно комплексное влияние витамина D на функции иммунитета. Данные доказательной медицины указывают на важность использования препаратов витамина D для поддержки иммунитета [1–3]. Витамин D также известен противовирусным действием.

Например, уровни витамина D в сыворотке и адекватные дозы витамина D являются факторами, влияющими на противовирусную терапию герпесвируса и ветряной оспы [4]. Курение уменьшает эффективность витамина D при лечении бородавок, снижая уровни 25(OH)D в крови и биологическую активность витамина [5]. У пациентов с рецидивирующим герпесом губ ($n = 50$) установлены сниженные уровни 25(OH)D в крови ($9,9 \pm 6,2$ нг/мл) по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев ($n = 51$, $16,8 \pm 10,2$ нг/мл). При этом у 96% пациентов установлен выраженный дефицит витамина D (<20 нг/мл) [6]. Таким образом, обеспеченность витамином D может существенно влиять на противовирусную защиту организма.

В частности, вирусные и бактериальные заболевания, включая вирус папилломы человека (ВПЧ), повышают риск развития опухолей эндометрия, яичников и шейки матки, особенно на фоне недостаточного уровня витамина D. Недостаточность 25(OH)D стимулирует персистенцию ВПЧ-инфекции в предраковых поражениях шейки матки. В группе пациенток, инфицированных ВПЧ, по сравнению с контролем установлено достоверное снижение уровней 25(OH)D3 (в среднем на $3,1$ нг/мл, $p = 0,009$). Вследствие противовоспалительных ролей витамина D недостаточность витаминов D будет содействовать персистенции ВПЧ и связанной с ней цервикальной интраэпителиальной неоплазии [7].

О молекулярных механизмах противовирусного действия витамина D

Витамин-D-индуцированные механизмы, связанные с противовирусной активностью, включают коррекцию врожденного иммунного ответа (интерфероны), повышение уровней кателицидина (LL-37) и дефенсина и активацию специфических противовирусных микроРНК.

Витамин D усиливает эффект интерферона, уменьшая синтез вирусных белков в зараженных вирусами клетках. Например, при инфицировании клеток гепатом С в культуре под воздействием витамина D активиру-

ются гены, связанные с аутофагией вирусных частиц (GPR37, рецептор 37 G-белков, HIF1a – фактор, индуцируемый гипоксией и CCL20, хемокиновый лиганд-20), на фоне подавления интенсивности репликации вируса [8].

Одной из основ антимикробного и противовирусного действия витамина D является повышение экспрессии антимикробных пептидов LL-37 (кателицидин) и бета-дефенсин-2 [9], которые проявляют не только микробицидную, но также противогрибковую и противовирусную активность [10].

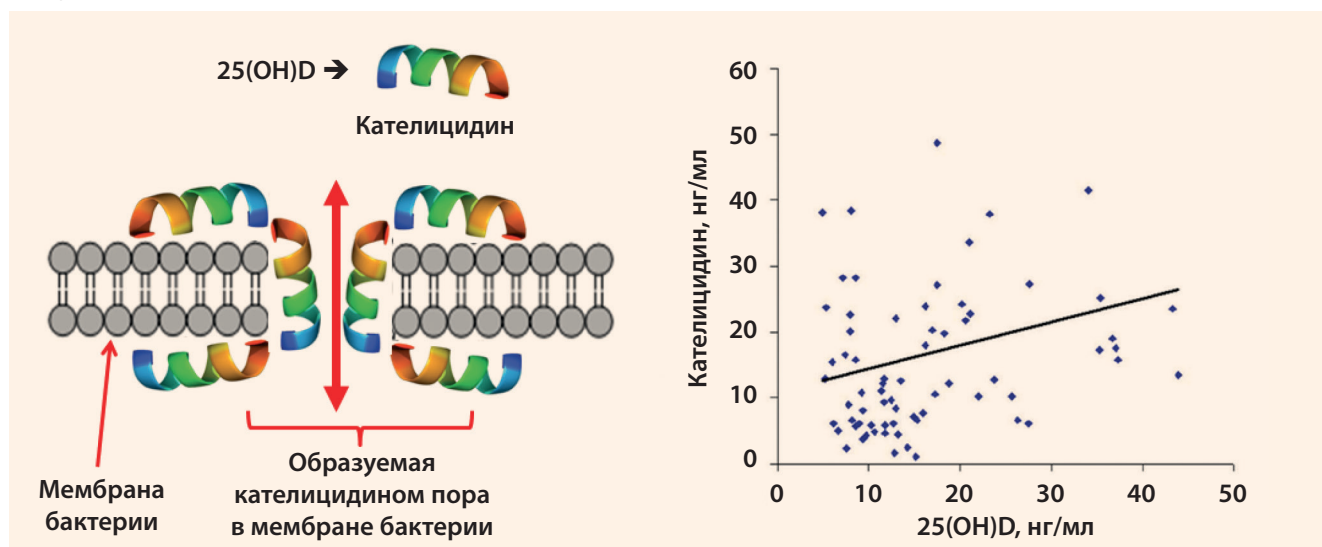
Пептид кателицидин является неотъемлемым компонентом витамин-D-зависимого врожденного антимикробного иммунитета. Антимикробные пептиды встраиваются в цитоплазматическую мембрану бактерий и в белковые оболочки вирусов и, приводя к образованию пор, нарушают целостность бактерий и вирусов. Кроме того, проникая внутрь бактерий и вирусов, положительно заряженные антимикробные пептиды связываются с отрицательно заряженными ДНК и РНК, что также стимулирует гибель бактерий, и вирусов.

Обработка моноцитов в культуре посредством биологически активной формы витамина D (1,25-дигидроксивитамин-D3) дозозависимо повышала экспрессию мРНК антимикробного пептида кателицидина в 48-140 раз, причем повышение экспрессии гена кателицидина коррелировало с повышенной экспрессией белка кателицидина [11].

В клиническом исследовании пациентов в отделениях интенсивной терапии была установлена корреляция между концентрацией 25-гидроксивитамина D в плазме крови с уровнями кателицидина. Этот эффект был установлен как у пациентов с сепсисом, так и у пациентов без сепсиса. Уровни кателицидина и витамин-D-связывающего белка были значительно снижены у пациентов с сепсисом в критическом состоянии по сравнению со здоровыми добровольцами [12] (рис. 1). Более высокие уровни кателицидина в плазме существенно (в 3,7 раза) снижают риск смерти от инфекции у пациентов с диализом [13].

Кателицидин – молекулярный механизм действия (слева) и эффект витамина D (справа) – представлен на рис. 1. Схема действия антимикробных и антивирусных пептидов, буквально «протыкающих» мембраны бактерий и оболочки вирусов. В клиническом исследовании установлена корреляция между уровнем 25-гидроксивитамина D и уровнями кателицидина в плазме крови (фактор корреляции 0,45, $p = 0,05$).

- Рисунок 1. Молекулярный механизм действия кателицидина и эффект витамина D
- Figure 1. Molecular mechanism of cathelicidin action and vitamin D effect



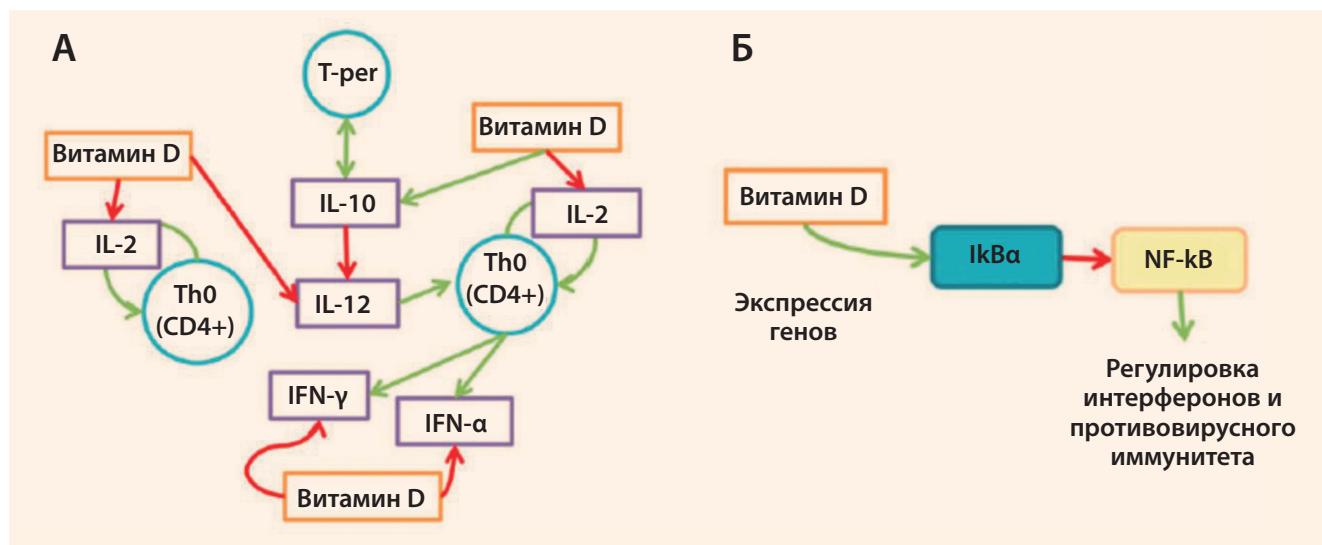
Витамин D повышает экспрессию определенных микроРНК, которые проявляют противовирусные и онкопротекторные свойства. МикроРНК представляют собой короткие специфические фрагменты РНК, которые ассоциируются с матричной РНК и осуществляют тонкую настройку экспрессии белков. Витамин D и активированные им микроРНК (miR155, miR146) тормозят экспрессию целевых специфических белков, ассоциированных с формированием избыточного воспаления (толл-рецепторы TLR2/4, ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, NF- κ B, IKK, SOCS1) [14]. В частности, 1,25(OH)D потенцирует ингибирующее действие микроРНК-130a при репликации вируса гепатита С [15]. Фундаментальные исследования показали, что воздействие витамина D на иммунитет также осуществляется посредством регуляции деления Т-хелперных лимфоцитов, дифференцирования В-клеток, секреции интерферо-

на и других цитокинов [1], что способствует снижению избыточного воспаления.

Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы (рис. 2). Витамин D ингибирует деление Т-хелпер-лимфоцитов Th1 и Th0 путем ингибирования IL-2, IFN γ и TNF α и стимулирует деление регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg), облегчая синтез IL-10 (Г). В дыхательных эпителиальных клетках витамин D способствует синтезу ингибитора белка NF- κ B, что содействует противовирусным и иммуномодулирующим эффектам γ -интерферона.

Витамин D важен для поддержания не только первичного, но и вторичного иммунитета. Эти эффекты витамина D обусловлены его воздействием на Т-лимфоциты памяти. В клинико-эпидемиологическом исследовании было показано, что уровни 25(OH)D влияют на Т-лимфоциты памяти

- Рисунок 2. Витамин D и его эффекты на функционирование иммунной системы
- Figure 2. Vitamin D and its effects on immune system functioning



($n = 3189$), причем более высокий уровень 25(OH)D соответствует большему количеству Т-лимфоцитов памяти. Повышение уровней 25(OH)D в крови на каждые 4 нг/мл было ассоциировано с повышением маркера Т-лимфоцитом памяти CD4TemRA на 2,2% (95% ДИ 0,54–3,89; $p = 0,009$), маркера CD4TemRO – на 1,50% (95% ДИ 0,38–2,62; $p = 0,008$) и маркера CD8TemRA – на 1,82% (95% ДИ 0,11–3,56; $p = 0,037$) [16].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

25-гидроксивитамин D подавляет продукцию вируса гепатита С (HCV). Клетки HuH-7 в культуре были инфицированы HCV в присутствии или при отсутствии витамина D. 25-гидроксивитамин D дозозависимо уменьшал вне- и внутриклеточный уровни основного антигена HCV. Ингибирующее действие 25(OH)D осуществлялось на стадии сборки инфицирующего вирусного комплекса [17].

Молекулы 25-гидроксивитамина D подавляют репликацию вируса гепатита С и способствуют более быстрому вирусологическому ответу организма. Выживаемость клеток и нагрузка вирусом наблюдались в линиях клеток Con1-1b и J6/JFH-2a в культуре, обработанных различными дозами 25(OH)D. Вирусная нагрузка клеток Con1-1b дозозависимо снижалась на 69%, 80% и 86% после обработки 1 μ M, 5 μ M и 10 μ M 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$). В клетках линии J6/JFH-2a были получены схожие результаты: нагрузка вирусом снижалась на 12, 55 и 80,5% после обработки 1 μ M, 5 μ M и 10 μ M 25(OH)D соответственно ($p < 0,0001$) [18].

При хроническом гепатите С 1-го генотипа низкие уровни витамина D в сыворотке крови ассоциированы с выраженным фиброзом печени и ухудшением отклика на стандартную терапию интерфероном и рибавирином. В группе ($n = 167$) прошедших противовирусную терапию пегилированным интерфероном с рибавирином более низкие уровни 25(OH)D были независимо связаны с повышенным риском некроза печени ($p = 0,04$) и с тяжелой формой фиброза (стадии F3, F4) [19].

Дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском хронического гепатита С и ухудшением отклика на терапию α -интерфероном ($p = 0,04$) [20]. Метаанализ 11 клинических исследований с участием пациентов с вирусным гепатитом С ($n = 1575$, 1117 случаев гепатита) показал наличие у пациентов достоверно более низких уровней гидроксивитамина D в сыворотке по сравнению с контролем. Среди пациентов с уровнями гидроксивитамина сыворотки более 30 нг/мл в 1,57 раза чаще отмечалось более интенсивное выведение вирусных частиц по сравнению с контролем (ОР 1,57, 95% ДИ 1,12–2,2) [21].

Метаанализ 14 клинических исследований ($n = 3755$) подтвердил, что низкий уровень витамина D у пациентов с хроническим гепатитом С связан с более высокой вероятностью наличия тяжелого фиброза печени и более низких шансов на достижение устойчивого вирусологического ответа (при котором вирусная РНК не обнаруживается в крови через 6 месяцев после завершения проти-

вовирусной терапии) при совместном использовании с пегилированным интерфероном и рибавирином. При недостаточности витамина D (25(OH)D < 30 нг/мл) в 2 раза чаще встречался тяжелый фиброз печени (ОР 2,22, 95% ДИ 1,24–3,97). Уровни 25(OH)D < 20 нг/мл снижали шансы устойчивого вирусологического ответа на 47% (ОР 0,53, 95% ДИ 0,31–0,91, $p < 0,001$) [22].

В метаанализе 11 клинических исследований ($n = 1117$) у большинства инфицированных вирусом гепатита С отмечался генотип HCV-1 (1068/1575). Высокая частота устойчивого вирусологического ответа наблюдалась у лиц с 25(OH)D > 30 нг/мл (ОР 1,57, 95% ДИ 1,12–2,2), особенно у пациентов, получавших препарат витамина D (ОР 4,59, 95% ДИ 1,67–12,63). Важно отметить, что противовирусный эффект витамина D осуществлялся независимо от генотипа вируса гепатита С [22].

Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 548$) показал, что адъювантная противовирусная терапия гепатита С более эффективна при использовании витамина D. Использование витамина D в сочетании с инъекциями пегилированного α -интерферона и рибавирином *per os* в течение 24 недель увеличило успех терапии на 30% (ОР 1,30, 95% ДИ 1,04–1,62) по сравнению с терапией без использования витамина D. В частности, отмечена эффективность адъювантной терапии у пациентов с гепатитом С генотипа 1, который, как известно, проявляет резистентность к противовирусной терапии [23].

ПРОТИВОВИРУСНОЕ ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ RSV-ИНФЕКЦИИ

Витамин D модулирует врожденные иммунные реакции при ответе организма на респираторные вирусные инфекции [24]. Витамин D способствует усилению противовирусной защиты бронхиальных эпителиальных клеток, инфицированных риновирусами и респираторно-синцитиальным вирусом. Защитный эффект осуществляется при участии противовирусного/антибактериального пептида кателицидина и стимулирует активацию сигнальных путей интерферона. Более высокие уровни витамина D тормозили процессы репликации и секреции риновируса из зараженных клеток и также усиливали активность экспрессии индуцированных интерфероном противовирусных генов. Интересно отметить, что при заражении клетки вирусы уменьшают экспрессию рецептора витамина D и увеличивают экспрессию фермента 1 β -гидроксилазы, которая участвует в инактивации витамина D [25].

Дефицит витамина D (25(OH)D < 20 нг/мл) ассоциирован с более тяжелым состоянием госпитализированных с инфекцией нижних дыхательных путей и респираторно-синцитиальным вирусом. Дефицит витамина установлен у 50% обследованных и был ассоциирован со значительно повышенным риском необходимости приема блока интенсивной терапии (ОР 3,29, 95% ДИ 1,20–9,02, $p = 0,018$) и инвазивной механической вентиляции (ОР 11,20, 95% ДИ 2,27–55,25, $p < 0,001$) [26].

Поддерживая противовирусный иммунитет, витамин D также снижает вызываемую RSV-вирусом активацию

провоспалительного фактора NF- κ B и соответствующих цитокинов в эпителии дыхательных путей. Витамин D индуцирует белок I κ B α , ингибитор фактора NF- κ B, и снижает вызываемую RSV активацию провоспалительных генов, управляемых NF- κ B (IFN-бета, CXCL10 и др.). Ингибирование NF- κ B посредством аденовирусных частиц, содержащих I κ B α , имитировало эффекты витамина D. Таким образом, витамин D уменьшает воспалительную реакцию на вирусные инфекции в эпителии дыхательных путей, не снижая противовирусного действия [27].

Возникающее на фоне недостаточности витамина D хроническое воспаление нарушает врожденный иммунитет и снижает резистентность организма к ОРЗ [28], хроническому бронхиту, также повышая риск хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Метаанализ 21 исследования ($n = 11993$) показал, что дефицит витамина D ассоциирован с повышенным риском ХОБЛ (ОР: 1,77, 95% ДИ: 1,18, 2,64, $p = 0,006$) и тяжести ХОБЛ (ОР: 2,83, 95% ДИ: 2,00, 4,00, $p < 0,001$) [29].

Метаанализ 25 рандомизированных исследований ($n = 10933$), проведенный с использованием данных об индивидуальных пациентах, показал, что дотации витамина D способствовали снижению риска инфицирования ОРЗ в среднем на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,81–0,96, $p < 0,001$). При проведении анализа подгрупп пациентов было установлено, что среди пациентов, имевших более одного эпизода ОРЗ в год, риск повторного заболевания ОРЗ снижался на 20% при приеме витамина D (ОР 0,80, 95% 0,69 to 0,93, $p = 0,004$) [28].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ

Кожные и генитальные папилломы – общие дерматологические состояния, вызываемые вирусом папилломы человека. Кроме того, многие штаммы ВПЧ способствуют повышению риска неоплазии шейки матки. Иммуно-терапия, включающая вакцины против ВПЧ, циметидин, левамизол, препараты цинка и витамина D, в настоящее время занимает значительное место в лечении ВПЧ из-за низкой встречаемости побочных эффектов, простоты использования и достаточной эффективности [30].

В клиническом исследовании ВПЧ-инфекция и цервикальная интраэпителиальная неоплазия ассоциированы с недостаточностью витамина D3 ($p = 0,009$). Учитывая доказанные противовоспалительные функции витамина D3, недостаточность витамина D3 и его метаболитов может быть возможной причиной персистенции ВПЧ-инфекции [7]. Титры антител для разных штаммов HPV были значительно выше среди пациентов с более низким уровнем 25(OH)D в крови (< 30 нг/мл) [31].

Цервикальная ВПЧ была ассоциирована с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови в рамках крупномасштабного клинико-эпидемиологического исследования ($n = 2353$). После корректировки на возраст, этническую принадлежность, пол и т.д. риск инфицирования ВПЧ увеличился на 14% при снижении уровня сыворотки 25(OH)D на каждые 10 нг/мл (ОР 1,14, 95% ДИ 1,02–1,27).

Риск инфицирования ВПЧ был повышен у женщин с глубоким дефицитом витамина D (25(OH)D < 12 нг/мл, ОР 2,90, 95% ДИ 1,32–6,38), с дефицитом витамина D (12–19 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,08–4,45) и с недостаточностью витамина D (20–29 нг/мл, ОР 2,19, 95% ДИ 1,22–3,93) при сравнении с пациентами, у которых был установлен достаточный уровень 25(OH)D (> 30 нг/мл) [32].

Противовирусное и противоопухолевое действие витамина D позволяет предположить, что повышение обеспеченности витамином D будет повышать успешность терапии опухолевых заболеваний шейки матки. Действительно, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании долгосрочные дотации витамина D индуцировали регрессию цервикальной интраэпителиальной неоплазии [33]. В клинико-эпидемиологическом исследовании более высокое потребление кальция и витамина D ассоциировано с уменьшением риска развития неоплазии шейки матки ($n = 2430$, в т.ч. 405 случаев цервикальной неоплазии). По сравнению с самым низким квартилем потребления кальция риск заболевания дозозависимо понижался в двух верхних квартилях на 14% (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,63–1,17) и на 50% (ОШ 0,50, 95% ДИ 0,34–0,73) соответственно ($p = 0,004$). Более высокое потребление витамина D также снижало риск заболевания на 20% (3-й квартиль, ОР 0,80, 95% ДИ 0,56–1,15 и на 36% (4-й квартиль, ОР 0,64, 95% ДИ 0,43–0,94, $p = 0,013$) [34].

ДЕЙСТВИЕ ВИТАМИНА D ПРОТИВ ДРУГИХ ВИРУСОВ

Биологически активные витаминеры витамина D, 25(OH)D3 и 1,25(OH)2D3, проявляют противовирусные свойства по отношению к вирусу простого герпеса-1 (ВПГ-1), выращиваемого в культуре клеток HeLa. Эти витаминеры D добавлялись к клеткам до инфицирования ВПГ-1. Культуры клеток исследовали через 6, 12 и 24 ч после инфицирования. Добавление витамина значительно снижало уровни мРНК провоспалительных толл-подобных рецепторов TLR2 и TLR9 и стимулировало значительное подавление титра ВПГ-1 в клеточной среде ($p < 0,0001$). При этом эффекты 25(OH)D3 продолжались дольше, чем эффекты 1,25(OH)2D3 [35]. Витамин D в биологически активной форме (1,25(OH)2D3) подавляет активность сигнального каскада PI3K/Akt/mTOR, тем самым запуская аутофагию клеток саркомы Капоши, которая развивается под действием герпесвируса G [36]. При этом воздействие витамина D на клетки, инфицированные ВПГ-1 и претерпевшие онкотрансформацию, осуществляется при участии рецептора для белка герпесвируса G [37].

Активность ретровируса Эпштейна – Барра взаимосвязана с обеспеченностью витамином D пациентов с рецидивирующим рассеянным склерозом [38]. Изучение взаимосвязи концентрации 25(OH)D3 в крови с вирусом Эпштейна – Барра и вирусом герпеса у пациентов с рассеянным склерозом ($n = 482$) показало, что вирусная нагрузка была достоверно выше при более низких уровнях 25(OH)D (в среднем на 6 нг/мл, $p = 0,007$) [39]. Интеграционный анализ транскриптомных данных по

микроРНК показал, что недостаточность витамина D стимулирует рост вируса Эпштейна – Барра (который, в свою очередь, способствует развитию рассеянного склероза через нарушение регуляции экспрессии микроРНК miR-15a, miR-48d, miR-30d, miR-145, miR-363, has-let-7e, miR-30a, let-7b и miR-146a) [40]. Отметим, что инфицирование беременных вирусом Эпштейна – Барра стимулирует формирование антифосфолипидных антител [41], патологии плаценты [42], преэклампсии и несовместимых с жизнью неврологических отклонений у плода [43].

Для коррекции витамина D необходимы: 1) оптимизация питания (включить в рацион свежие орехи, молочные продукты, печень, рыбу, яйца и др.); 2) достаточное пребывание на свежем воздухе, соблюдение адекватного двигательного режима (10000 шагов в день, плавание, воздушные и солнечные ванны), а также прием профилактических доз (1000–4000 МЕ/сут) витамина D [1]. В клинические рекомендации и стандарты терапии входят лекарственные формы препаратов витамина D, имеющие разрешение к применению у беременных и кормящих. Вариантом врачебного назначения витамина D для адъювантной терапии является использование лекарственного отечественного препарата Компливит Аква D₃, представляющего собой мицеллированную форму витамина в

водном растворе, в 1 капле которого содержится 500 МЕ витамина D₃.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительное влияние достаточной обеспеченности витамином D на первичный и вторичный иммунитет способствует формированию эффективной противовирусной защиты. Увеличивая экспрессию интерферона-альфа, кателицидина, дефенсина и противовирусных микроРНК, витамин D активизирует различные механизмы врожденного противовирусного иммунитета. Цитируемые в настоящей статье результаты фундаментальных и клинических исследований указывают на необходимость компенсации дефицита витамина D для повышения эффективности и безопасности терапии вирусного гепатита С, герпесвирусной инфекции, вирусов папилломы человека, Эпштейна – Барра и др. Поэтому компенсация установленной недостаточности витамина D и профилактический прием витамина D имеют исключительно важное значение в репродуктивном возрасте, особенно при беременности.

Поступила / Received 06.03.2020

Поступила после рецензирования / Revised 23.03.2020

Принята в печать / Accepted 24.03.2020



Список литературы / References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. *Витамин D – смена парадигмы*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. *Vitamin D – paradigm shift*. Moscow: GEOTAR-Media, 568 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440582.html>.
2. Sundaram M.E., Coleman L.A. Vitamin D and influenza. *Adv Nutr*. 2012;3(4):517–525. doi: 10.3945/an.112.002162.
3. Khoo A.L., Chai L.Y., Koenen H.J.P.M., Oosting M., Steinmeyer A., Zuegel U. et al. Vitamin D(3) down-regulates proinflammatory cytokine response to Mycobacterium tuberculosis through pattern recognition receptors while inducing protective cathelicidin production. *Cytokine*. 2011;55(2):294–300. doi: 10.1016/j.cyt.2011.04.016.
4. Lin Y.T., Wang L.K., Hung K.C., Wu Z.F., Chang C.Y., Chen J.Y. Patient characteristics and analgesic efficacy of antiviral therapy in postherpetic neuralgia. *Med Hypotheses*. 2019;131:109323. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109323.
5. El-Taweel A.E., Salem R.M., Allam A.H. Cigarette smoking reduces the efficacy of intralesional vitamin D in the treatment of warts. *Dermatol Ther*. 2019;32(2):e12816. doi: 10.1111/dth.12816.
6. Oztekin A., Oztekin C. Vitamin D Levels in Patients with Recurrent Herpes Labialis. *Viral Immunol*. 2019;32(6):258–262. doi: 10.1089/vim.2019.0013.
7. Ozgu E., Yilmaz N., Baser E., Gungor T., Erkaya S., Yakut H.I. Could 25-OH vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J Exp Ther Oncol*. 2016;11(3):177–180. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28471122>.
8. Gutierrez J.A., Jones K.A., Flores R., Singhanian A., Woelk C.H., Schooley R.T., Wyles D.L. Vitamin D Metabolites Inhibit Hepatitis C Virus and Modulate Cellular Gene Expression. *J Virol Antivir Res*. 2014;3(3). doi: 10.4172/2324-8955.1000129.
9. Beard J.A., Bearden A., Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol*. 2011;50(3):194–200. doi: 10.1016/j.jcv.2010.12.006.
10. Kamen D.L., Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 2010;88(5):441–450. doi: 10.1007/s00109-010-0590-9.
11. Korucu E., Pur Ozyigit L., Ortakoylu M.G., Bahadır A., Akalin E.S., Kara A. et al. Cathelicidin as a link between sarcoidosis and tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015;32(3):222–227. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26422567>.
12. Jeng L., Yamshchikov A.V., Judd S.E., Blumberg H.M., Martin G.S., Ziegler T.R., Tangpricha V. Alterations in vitamin D status and anti-microbial peptide levels in patients in the intensive care unit with sepsis. *J Transl Med*. 2009;7:28. doi: 10.1186/1479-5876-7-28.
13. Gombart A.F., Bhan I., Borregaard N., Tamez H., Camargo C.A. Jr, Koeffler H.P., Thadhani R. Low plasma level of cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 2009;48(4):418–424. doi: 10.1086/596314.
14. Arboleda J.F., Urcuqui-Inchima S. Vitamin D-Regulated MicroRNAs: Are They Protective Factors against Dengue Virus Infection? *Adv Virol*. 2016;2016:1016840. doi: 10.1155/2016/1016840.
15. Duan X., Guan Y., Li Y., Chen S., Li S., Chen L. Vitamin D Potentiates the Inhibitory Effect of MicroRNA-130a in Hepatitis C Virus Replication Independent of Type I Interferon Signaling Pathway. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:508989. doi: 10.1155/2015/508989.
16. Looman K.I.M., Jansen M.A.E., Voortman T., van den Heuvel D., Jaddoe V.W.V., Franco O.H. et al. The role of vitamin D on circulating memory T cells in children: The Generation R study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(6):579–587. doi: 10.1111/pai.12754.
17. Matsumura T., Kato T., Sugiyama N., Tasaka-Fujita M., Murayama A., Masaki T. et al. 25-Hydroxyvitamin D3 suppresses hepatitis C virus production. *Hepatology*. 2012;56(4):1231–1239. doi: 10.1002/hep.25763.
18. Huang J.F., Ko Y.M., Huang C.F., Yeh M.L., Dai C.Y., Hsieh M.H. et al. 25-Hydroxy vitamin D suppresses hepatitis C virus replication and contributes to rapid virological response of treatment efficacy. *Hepatol Res*. 2017;47(13):1383–1389. doi: 10.1111/hepr.12878.
19. Petta S., Camma C., Scanzone C., Tripodo C., Di Marco V., Bono A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;51(4):1158–1167. doi: 10.1002/hep.23489.
20. Lange C.M., Bojunga J., Ramos-Lopez E., von Wagner M., Hassler A., Vermehren J. et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatol*. 2011;54(5):887–889. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.036.
21. Villar L.M., Del Campo J.A., Ranchal I., Lampe E., Romero-Gomez M. Association between vitamin D and hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(35):5917–5924. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5917.
22. Garcia-Alvarez M., Pineda-Tenor D., Jimenez-Sousa M.A., Fernandez-Rodriguez A., Guzman-Fulgencio M., Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: a meta-analysis. *Hepatology*. 2014;60(5):1541–1550. doi: 10.1002/hep.27281.
23. Kim H.B., Myung S.K., Lee Y.J., Park B.J. Efficacy of vitamin D supplementation in combination with conventional antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infection: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2018;31(2):168–177. doi: 10.1111/jhn.12503.

24. Zdrenghea M.T., Makrinioti H., Bagacean C., Bush A., Johnston S.L., Stanciu L.A. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017;27(1):1909. doi: 10.1002/rmv.1909.
25. Telcian A.G., Zdrenghea M.T., Edwards M.R., Laza-Stanca V., Mallia P., Johnston S.L., Stanciu L.A. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017;137:93–101. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.004.
26. Hurwitz J.L., Jones B.G., Penkert R.R., Ganseboom S., Sun Y., Tang L. et al. Low Retinol-Binding Protein and Vitamin D Levels Are Associated with Severe Outcomes in Children Hospitalized with Lower Respiratory Tract Infection and Respiratory Syncytial Virus or Human Metapneumovirus Detection. *J Pediatr.* 2017;187:323–327. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.04.061.
27. Hansdottir S., Monick M.M., Lohan N., Powers L., Gerke A., Hunninghake G.W. Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-kappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state. *J Immunol.* 2010;184(2):965–974. doi: 10.4049/jimmunol.0902840.
28. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L., Greenberg L., Aloia J.F., Bergman P. 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.
29. Zhu M., Wang T., Wang C., Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11(1):2597–2607. doi: 10.2147/COPD.S101382.
30. Thappa D.M., Chiramel M.J. Evolving role of immunotherapy in the treatment of refractory warts. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7(5):364–370. doi: 10.4103/2229-5178.190487.
31. Zimmerman R.K., Lin C.J., Raviotta J.M., Nowalk M.P. Do vitamin D levels affect antibody titers produced in response to HPV vaccine? *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(10):2345–2349. doi: 10.1080/21645515.2015.1062955.
32. Shim J., Perez A., Symanski E., Nyitray A.G. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. *J Infect Dis.* 2016;213(12):1886–1892. doi: 10.1093/infdis/jiw065.
33. Vahedpoor Z., Jamilian M., Bahmani F., Aghadavod E., Karamali M., Kashanian M., Asemi Z. Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Cancer.* 2017;8(1):58–67. doi: 10.1007/s12672-016-0278-x.
34. Hosono S., Matsuo K., Kajiyama H., Hirose K., Suzuki T., Kawase T. et al. Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(4):400–409. doi: 10.1038/ejcn.2010.28.
35. Kumar A., Singh M.P., Kumar R.S., Ratho R.K. 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25 Dihydroxyvitamin D3 as an Antiviral and Immunomodulator Against Herpes Simplex Virus-1 Infection in HeLa Cells. *Viral Immunol.* 2018;31(8):589–593. doi: 10.1089/vim.2018.0026.
36. Soares A., Tapia C., Gonzalez-Pardo V. VDR agonists down regulate PI3K/Akt/mTOR axis and trigger autophagy in Kaposi's sarcoma cells. *Heliyon.* 2019;5(8):e02367. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02367.
37. Soares A., Tapia C., Gonzalez-Pardo V. Antineoplastic effect of 1alpha, 25(OH)2D3 in spheroids from endothelial cells transformed by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus G protein coupled receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;186:122–129. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.10.004.
38. Mostafa A., Jalilvand S., Shoja Z., Nejati A., Shahmohammadi S., Sahraian M.A., Marashi S.M. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *J Med Virol.* 2017;89(7):1309–1313. doi: 10.1002/jmv.24774.
39. Perez-Perez S., Dominguez-Mozo M.I., Garcia-Martinez M.A., Aladro Y., Martinez-Gines M., Garcia-Dominguez J.M. et al. Study of the possible link of 25-hydroxyvitamin D with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25(12):1446–1453. doi: 10.1111/ene.13749.
40. Teymouri-Rad M., Mozghani S.H., Zarei-Ghobadi M., Sahraian M.A., Nejati A., Amiri M.M. et al. Integrational analysis of miRNAs data sets as a plausible missing linker between Epstein-Barr virus and vitamin D in relapsing remitting MS patients. *Gene.* 2019;689:1–10. doi: 10.1016/j.gene.2018.12.004.
41. Abdel-Wahab N., Talathi S., Lopez-Olivo M.A., Suarez-Almazor M.E. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2018;27(4):572–583. doi: 10.1177/0961203317731532.
42. Kim Y., Kim H.S., Park J.S., Kim C.J., Kim W.H. Identification of Epstein-Barr Virus in the Human Placenta and Its Pathologic Characteristics. *J Korean Med Sci.* 2017;32(12):1959–1966. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.1959.
43. Elliott S.E., Parchim N.F., Kellems R.E., Xia Y., Soffici A.R., Daugherty P.S. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clin Immunol.* 2016;168:64–71. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.002.

Информация об авторах:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42; ведущий научный сотрудник, Центр хранения и анализа больших данных Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова; 119192, Россия, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27, корп. 1; Scopus ID: 7003589812; SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; WOS ID: J-4946-2017; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.м.н., к.х.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики, Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук; 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42; Scopus ID: 7003300274; SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; e-mail: tiy135@ccas.ru

Фролова Дарья Евгеньевна, ассистент кафедры онкологии, акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; e-mail: Frolova.D37@yandex.ru

Лапочкина Нина Павловна, д.м.н., заведующая кафедрой онкологии, акушерства и гинекологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8, e-mail: lapochkina_n@mail.ru

Лиманова Ольга Адольфовна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 153012, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Information about the authors:

Olga A. Gromova, Dr. of Sci. (Med), professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences; 42, Vavilova St., Moscow, 119333, Russia; Centre for Big Data Storage and Analysis Technologies (Lomonosov Moscow State University; bldg. 1, 27, Lomonosovskiy Ave., 119192, Moscow, Russia; Scopus ID: 7003589812; SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; WOS ID: J-4946-2017; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, leading researcher of the Department of Intellectual Systems FRCCSC RAS, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences; 42, Vavilova St., Moscow, 119333, Russia; Scopus ID: 7003300274; SPIN-код: 1375-1114; Author ID: 54104; WOS ID: C-7683-2018; e-mail: tiy135@ccas.ru

Darya E. Frolova, Assistant of the Department of Oncology, Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia; e-mail: Frolova.D37@yandex.ru

Nina P. Lapochkina, Dr. of Sci. (Med), Head of the Department of Oncology of radiation therapy and diagnostics, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia; e-mail: lapochkina_n@mail.ru

Olga A. Limanova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology, FSBEI HE IvGMA of the Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Sheremetevskiy avenue, Ivanovo, 153012, Russia; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Особенности течения беременности у женщин с миомой матки и гипергомоцистеинемией

Э.Ф. Хамидуллина[✉], e-mail: khamidullina2012@mail.ru

Л.Ю. Давидян, ORCID: 0000-0002-1049-1830, e-mail: dliana2009@mail.ru

Ульяновский государственный университет; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42

Резюме

Введение. В последние годы доброкачественные опухоли матки существенно «помолодели», и все больше женщин, имеющих миому матки, пытаются выносить беременность.

Цель и задачи: проанализировать содержание гомоцистеина и тиреоидных гормонов в первом триместре беременности у женщин с миомой матки.

Материал и методы. Обследованы 182 беременные женщины, из которых основную группу составили 98 беременных с верифицированным диагнозом «миома матки», имевшим место до гестации, но не препятствующим наступлению беременности. В группу сравнения вошли 84 беременные женщины без анамнестических указаний на гинекологическую патологию и признаков фетоплацентарной недостаточности.

Результаты. Мутация С677Т (Ala222Val) Т/Т у женщин с миомой матки была выявлена только в 14,3% случаев, индивидуальные показатели гомоцистеина в основной группе женщин (все 98 беременных) колебались от 3,1 до 27 мкмоль/л. В группе сравнения (без миомы матки – 84 женщины) разброс индивидуальных показателей содержания гомоцистеина регистрировался от 3,5 до 5,8 мкмоль/л, что соответствовало лабораторным нормам. Было установлено, что у 50/98 (51,1%) женщин индивидуальные уровни гомоцистеина в крови были в пределах от 16 до 27 мкмоль/л, у 48/98 (48,9%) беременных индивидуальные показатели находились в пределах референсных значений для беременных 3,1–5,0 мкмоль/л, в основной группе индивидуальные показатели ТТГ колебались от 0,9 до 4,9 мЕд/л, в группе сравнения – от 1,5 до 2,8 мЕд/л, свободного тироксина в основной группе – от 7,1 до 12,5 пмоль/л, в группе сравнения – от 14,6 до 17,2 пмоль/л, содержание Ат ТПО варьировало в основной группе от 14,3 до 65,5 Ед/мл, в группе сравнения – от 0 до 41 Ед/мл.

Заключение. У половины женщин с миомой матки, вынашивающих беременность, в начале гестации выявлена гипергомоцистеинемия в сочетании с субклиническим гипотиреозом.

Ключевые слова: миома матки, осложнения беременности, гомоцистеин, гормоны щитовидной железы, метилентетрагидрофолатредуктаза

Для цитирования: Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Особенности течения беременности у женщин с миомой матки и гипергомоцистеинемией. *Медицинский совет.* 2020;(3):160–163. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-160-163.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the content of homocysteine and thyroid hormones in pregnant women with uterine myoma

Elmira F. Khamidullina[✉], e-mail: khamidullina2012@mail.ru

Liana Yu. Davidyan, ORCID: 0000-0002-1049-1830, e-mail: dliana2009@mail.ru

Ulyanovsk State University; 42, L'va Tolstogo St., Ul'yanovsk, 432017, Russia

Abstract

The purpose and objectives of the study is to assess the effect of hyperhomocysteinemia on the first trimester of gestation in women with uterine myoma.

Relevance. Biochemical and hormonal changes that occur in the myometrium and the body of a woman as a whole, without preventing the onset of pregnancy, can have a significant effect on the formation of the chorion and the clinical course of the gestational process, provoking complications such as miscarriage.

Material and research methods. To achieve this goal, we examined 182 pregnant women, of which the main group was 98 pregnant women with a verified diagnosis of uterine fibroids, which took place before gestation, but did not prevent pregnancy. The comparison group included 84 pregnant women without anamnestic indications of gynecological pathology and signs of fetoplacental insufficiency.

Results. We made an attempt to highlight the features of the content of homocysteine and thyroid hormones in pregnant women with uterine myoma and the influence of these indicators on the onset of gestation. Considering the results obtained, we indicate that pregnant women with uterine fibroids and without a tumor had significant differences in individual values.

Conclusions. In women with benign tumors of the uterus that are pregnant, the most common conditions in the first trimester are mild anemia and genital tract bleeding. Half of the observed pregnant women with uterine myoma have hyperhomocysteinemia and, in some of them, subclinical hypothyroidism. This must be considered when preparing for the pregnancy of these women.

Keywords: uterine fibroids, pregnancy complications, homocysteine, thyroid hormones, methylenetetrahydrofolate reductase

For citation: Khamidullina E.F., Davidyan L.Y. Features of the content of homocysteine and thyroid hormones in pregnant women with uterine myoma. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(3):160–163. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-160-163.

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

ВВЕДЕНИЕ

Влияние гинекологической патологии на характер течения беременности достаточно широко обсуждается в литературе [1–3]. В последние годы доброкачественные опухоли матки существенно «помолодели», и все больше женщин, имеющих миому матки, пытаются выносить беременность [4]. Биохимические и гормональные изменения, происходящие в миометрии и организме женщины в целом, не препятствуя наступлению беременности, существенно влияют на формирование хориона и клиническое течение гестационного процесса, провоцируя такие осложнения, как невынашивание беременности [5, 6]. Отметим, что гипергомоцистеинемия может быть одним из патогенетических путей развития миомы матки, поскольку высокие уровни гомоцистеина, вызывая «окислительный стресс», усиливают агрегацию тромбоцитов и активируют коагуляционный каскад, ведущий к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток [7], что может, в свою очередь, приводить к образованию первичного миоматозного узла. У женщин с гипергомоцистеинемией и миомой матки, вступающих в беременность, изменена активация эндотелиальных клеток, что обуславливает повышенный риск тромбозов [8]. При формировании хориона изначальное повреждение сосудистого эндотелия может привести к развитию недостаточности фето-плацентарного комплекса (как следствие – к прерыванию беременности или плацентарной недостаточности). Кроме гипергомоцистеинемии, существенное влияние на течение гестационного процесса у женщин с миомой матки оказывает состояние щитовидной железы, поскольку доказано, что на метаболизм гомоцистеина непосредственно влияют тиреоидные гормоны [9, 10]. В литературе рассматриваются два основных пути влияния тиреоидных гормонов на уровень гомоцистеина.

Во-первых, тироксин и трийодтиронин могут влиять на активность печеночных ферментов, участвующих в пути реметилирования гомоцистеина, метионинсинтазы и метилентетрагидрофолатредуктазы.

Во-вторых, низкий уровень гормонов щитовидной железы, вероятно, снижает скорость клубочковой фильтрации, что приводит к увеличению уровней креатинина и гомоцистеина даже у эутиреоидных субъектов с нормальными гормональными показателями, что также приводит к гипергомоцистеинемии.

В связи с изложенным нами была проведена попытка выделить особенности течения гестационного процесса и изменения, происходящие в организме женщины с миомой матки, развивающиеся с началом беременности.

Цель исследования: проанализировать содержание гомоцистеина и тиреоидных гормонов в первом триместре беременности у женщин с миомой матки.

Материал и методы. Для выполнения поставленной цели нами были обследованы 182 беременные женщины, из которых основную группу составили 98 беременных с верифицированным диагнозом «миома матки», имевшим

место до гестации, но не препятствующим наступлению беременности. Группу сравнения составили 84 беременные женщины без анамнестических указаний на гинекологическую патологию. Средний возраст составил 26,3(0,3) года в основной группе и 27,1(0,5) года в группе сравнения. После проведенного обследования женщины основной группы были распределены на подгруппы: первая основная подгруппа пациенток – с миомой матки и гипергомоцистеинемией, вторая основная подгруппа – с миомой матки и без гипергомоцистеинемии. В подгруппах был проведен анализ течения гестационного процесса в первом триместре.

Обследование проводилось на клинических базах ФБГОУ ВО «Ульяновский государственный университет» с 2015 по 2019 г.

Все женщины состояли на диспансерном учете по беременности и были обследованы в соответствии с действующим приказом МЗ РФ 572 от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» (с изменениями и дополнениями). Дополнительно в комплекс обследований было включено исследование на гомоцистеин и метилентетрагидрофолатредуктазу (MTHFR) с выявлением мутации A1298C (Glu429Ala), что было одобрено этическим комитетом и подтверждено добровольным информированным согласием пациенток, вошедших в исследование. Отметим, что женщины, вошедшие в группы, были полностью сопоставимы по возрасту и медико-социальным критериям, за исключением наличия опухоли матки. Обработка полученных материалов осуществлялась с использованием стандартного программного пакета Statistica версии 6.0 (рус).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

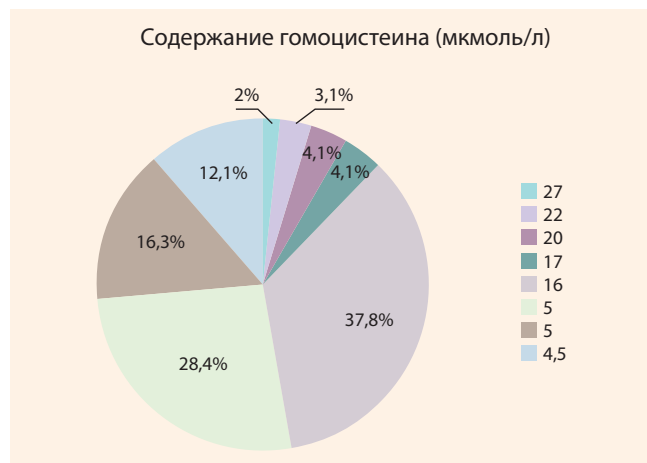
Клинико-лабораторные исследования состояния здоровья женщин выделенных групп в первом триместре беременности указывали на то, что у части женщин с миомой матки имела место генетическая мутация C677T (Ala222Val) T/T, влияющая на обмен фолатов и содержание гомоцистеина. Было установлено, что в основной группе беременных у 14/98 (14,3%) женщин была выявлена мутация C677T (Ala222Val) T/T, в то время как в группе сравнения генетическое снижение ферментной активности было определено только у 2/84 (2,4%) пациенток.

Вместе с тем, несмотря на то, что мутация C677T (Ala222Val) T/T у женщин с миомой матки была выявлена только в 14,3% случаев, индивидуальные показатели гомоцистеина в основной группе женщин (все 98 беременных) колебались от 3,1 до 27 мкмоль/л. В группе сравнения (без миомы матки – 84 женщины) разброс индивидуальных показателей содержания гомоцистеина регистрировался от 3,5 до 5,8 мкмоль/л, что соответствовало лабораторным нормам.

Что касается исследования гормонов щитовидной железы, то в основной группе индивидуальные показатели

● **Рисунок.** Среднее содержание гомоцистеина у женщин основной группы

● **Figure.** The average homocysteine content in women of the main group



ли ТТГ колебались от 0,9 до 4,9 мЕд/л, в группе сравнения – от 1,5 до 2,8 мЕд/л, свободного тироксина в основной группе – от 7,1 до 12,5 пмоль/л, в группе сравнения – от 14,6 до 17,2 пмоль/л, содержание Ат ТПО варьировало в основной группе от 14,3 до 65,5 Ед/мл, в группе сравнения – от 0 до 41 Ед/мл.

Учитывая полученные данные, мы распределили всех пациенток основной группы по уровням содержания гомоцистеина. Было установлено, что у 50/98 (51,1%) женщин индивидуальные уровни гомоцистеина в крови были в пределах от 16 до 27 мкмоль/л, у 48/98 (48,9%) беременных индивидуальные показатели находились в пределах референсных значений для беременных 3,1–5,0 мкмоль/л (рис.).

Что касается группы сравнения, то показатели гомоцистеина у всех женщин находились в физиологических пределах и не превышали 6,0 мкмоль/л.

Сопоставление индивидуальных показателей содержания тиреоидных гормонов с результатами обследования на гомоцистеин свидетельствовало о том, что почти у всех пациенток с ГГЦ имел место субклинический гипотиреоз (по заключению эндокринолога): таких женщин в основной группе было 47/98 (47,9%), в группе сравнения – только 2/84 (2,4%).

Далее нами были проанализированы патологические состояния, имевшие место у женщин сравниваемых групп в первом триместре беременности (табл.).

Проведенный анализ имеющихся осложнений беременности свидетельствовал о том, что у всех беременных с миомой матки и ГГЦ имелись те или иные осложнения беременности. На первом месте по частоте была анемия легкой степени 47/50 (94,0% женщин), у 42/50 (84,0%) пациенток имели место кровянистые выделения в начале беременности, связанные с угрозой прерывания беременности и частичной отслойкой плодного яйца (подтвержденного ультразвуковыми исследованиями – констатация ретрохориальной гематомы), по поводу чего все женщины получали сохраняющую терапию в условиях стационара. Ранний токсикоз легкой степени был диагностирован у 41/50 (82,0%) беременных. Кроме того, у 43/50 (86,0%) беременных был выявлен кандидозный вульвовагинит и проведено его лечение.

Что касается женщин с миомой матки без ГГЦ, то в этой подгруппе структура осложнений первого триместра беременности была несколько иной. 15/48 (31,3%) женщин получали стационарное лечение в связи с угрозой прерывания беременности. Анемия легкой степени была выявлена только у 3/48 (6,3%) женщин этой подгруппы.

В группе сравнения физиологическое начало беременности отметили 72/84 (85,7%) женщин, 12/84 (14,3%) жаловались на проявления раннего токсикоза – тошноту и однократную рвоту в начале гестации, что не требовало терапевтических вмешательств. При обследовании у 7/84 (8,3%) был выявлен кандидозный вульвовагинит.

● **Таблица.** Осложнения первого триместра беременности, %

● **Table.** Complications of the first trimester of pregnancy

Осложнение беременности	Шифр МКБ-Х	Группы беременных					
		Основная группа (n = 98)				Группа сравнения (n = 84)	
		Подгруппа 1 (с ГГЦ) (n = 50)		Подгруппа 2 (без ГГЦ) (n = 48)			
		Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Анемия беременных:	О 99.0	47	94,0	3	6,3	2	2,3
Легкой степени		47	94,0	3	6,3	2	2,3
Кровотечения в ранние сроки беременности	О 20.0	42	84,0	15	31,3	1	1,2
Рвота беременных легкая или умеренная	О 21.0	41	82,0	27	56,3	12	14,3
Инфекции половых путей при беременности (кандидозный вульвовагинит)	О 23.5	43	86,0	34	70,9	7	8,3
Нет осложнений	О 80	–	–	4	8,4	72	84,7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наш опыт показал, что у половины женщин с миомой матки, вынашивающих беременность, в начале гестации выявлена гипергомоцистеинемия в сочетании с субклиническим гипотиреозом. Возможно, это оказало влияние на течение беременности. Нами

выявлена анемия легкой степени, кровотечения из половых путей, клинически отражающие угрозу прерывания беременности.

Полученные данные подтвердили особенности течения беременности у женщин с миомой матки.

Поступила / Received: 11.02.2020
Поступила после рецензирования / Revised: 29.02.2020
Принята в печать / Accepted: 03.03.2020

Список литературы

1. Агеева Л.И., Александрова Г.А., Зайченко Н.М., Кириллова Г.Н., Леонов С.А., Мухина Т.В. и др. *Здравоохранение в России 2015*. М.: Росстат; 2015. 174 с. Режим доступа: <https://psychiatr.ru/download/2555?view=1&name=zdrav15.pdf>.
2. Баженова Л.Г., Шрамко С.В., Сабанцев М.А., Гуляева Л.Ф. Современный взгляд на патогенез пролиферативных заболеваний матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;(6):31–40. doi: 10.17116/rosakush20181806131.
3. Baird D.D., Dunson D.B., David B. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003;14(2):247–250. doi: 10.1097/01.EDE.0000054360.61254.27.
4. Щукина Н.А., Шеина Е.Н., Баранова И.В. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(5):28–31. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-612201456>.
5. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Кузюзова О.А., Приходько А.В., Фролова Н.А., Рябова С.А. Клинико-патогенетические варианты дезадаптации беременных на ранних сроках гестации. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(1):5–13. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013.
6. Герилович Л.А., Салмина А.Б., Егорова А.Т., Жирова Н.В. Роль гипергомоцистеинемии в реализации репродуктивных потерь и методы ее коррекции. *Акушерство и гинекология*. 2013;(4):84–88. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-gipergomocisteinemii-v-realizacii-reproduktivnyh-poter-i-metody-ee-korrekcii.html>.
7. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия: клиническое значение, возрастные особенности, диагностика и коррекция. *Клиническая геронтология*. 2007;(4):32–40. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11018354>.
8. den Heijer M., Miranda B.A.J. Keijzer. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(8):710–713. doi: 10.1515/CCLM.2001.117.
9. Nair C.P., Vishwanathan G., Noronha J.M. Folate-mediated incorporation of ring-2-carbon of histidine into nucleic acids: influence of thyroid hormone. *Metabolism: clinical and experimental*. 1994;43(12):1575–1578. doi: 10.1016/0026-0495(94)90019-1.
10. Ayav A., Alberto J.M., Barbe F., Brunaud L., Gerard P., Merten M., Gueant J.L. Defective remethylation of homocysteine is related to decreased synthesis of coenzymes B2 in thyroidectomized rats. *Amino Acids*. 2005;28:37–43. doi: 10.1007/s00726-004-0151-z.

References

1. Ageeva L.I., Aleksandrova G.A., Zaychenko N.M., Kirillova G.N., Leonov S.A., Mukhina T.V. et al. *Healthcare in Russia 2015*. Moscow: Rosstat; 2015, 174 p. (In Russ.) Available at: <https://psychiatr.ru/download/2555?view=1&name=zdrav15.pdf>.
2. Bazhenova L.G., Shramko S.V., Sabantsev M.A., Gulyaeva L.F. Modern view on the pathogenesis of proliferative diseases of the uterus. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2018;(6):31–40. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush20181806131.
3. Baird D.D., Dunson D.B., David B. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003;14(2):247–250. doi: 10.1097/01.EDE.0000054360.61254.27.
4. Shchukina N.A., Sheina E.N., Baranova I.V. Clinical and morphological features of uterine myoma in young women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014;14(5):28–31. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2014/5/031726-612201456>.
5. Lipatov I.S., Tuzikov Yu.V., Kutuzova O.A., Prikhod'ko A.V., Frolova N.A., Ryabova S.A. Clinical and pathogenetic variants of maladaptation to pregnancy at early stages of gestation. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017;11(1):5–13. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.005-013.
6. Gerilovich L.A., Salmina A.B., Egorova A.T., Zhirona N.V. The role of hyperhomocysteinemia in reproductive losses and the methods of its correction. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(4):84–88. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-gipergomocisteinemii-v-realizacii-reproduktivnyh-poter-i-metody-ee-korrekcii.html>.
7. Kostyuchenko G.I. Hyperhomocysteinemia: clinical significance, age characteristics, diagnosis and correction. *Klinicheskaya gerontologiya = Clinical Gerontology*. 2007;(4):32–40. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11018354>.
8. den Heijer M., Miranda B.A.J. Keijzer. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(8):710–713. doi: 10.1515/CCLM.2001.117.
9. den Heijer M., Miranda B.A.J. Keijzer. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(8):710–713. doi: 10.1515/CCLM.2001.117.
10. Ayav A., Alberto J.M., Barbe F., Brunaud L., Gerard P., Merten M., Gueant J.L. Defective remethylation of homocysteine is related to decreased synthesis of coenzymes B2 in thyroidectomized rats. *Amino Acids*. 2005;28:37–43. doi: 10.1007/s00726-004-0151-z.

Информация об авторах:

Хамидулина Эльмира Фирдинатовна, аспирант, кафедра последипломного образования и семейной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; e-mail: Khamidullina2012@mail.ru

Давидян Лиана Юрьевна, д.м.н., профессор, кафедра последипломного образования и семейной медицины, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ульяновский государственный университет»; 432017, Россия, Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru

Information about the authors:

Information about the authors:

Elmira F. Khamidullina, Postgraduate Student, Department of Postgraduate Education and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ulyanovsk State University"; 42, L'va Tolstogo St., Ulyanovsk, 432017, Russia; e-mail: Khamidullina2012@mail.ru

Liana Y. Davidyan, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Postgraduate Education and Family Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ulyanovsk State University"; 42, L'va Tolstogo St., Ulyanovsk, 432017, Russia; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru

Профилактика гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде у родильниц высокого риска

А.Е. Митичкин¹
Ю.Э. Доброхотова^{2✉},
e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Н.Ю. Иванников^{1,2}
В.И. Димитрова¹
О.А. Слюсарева¹

С.А. Хлынова²
В.А. Любешкина¹
А.Т. Таалайбекова²

¹ Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Послеродовые гнойно-септические заболевания являются одной из актуальных проблем современного акушерства вследствие их высокой распространенности, отсутствия тенденции к снижению их частоты.

Цель исследования: усовершенствовать ведение родильниц группы высокого риска по реализации гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде.

Материалы и методы. В когортное проспективное сравнительное исследование было включено 78 родильниц после самопроизвольных родов, осложнившихся травмами родовых путей. По риску реализации гнойно-септических осложнений и тактике ведения пациенток разделили на две группы. Родильницы первой, контрольной группы (n = 20) не имели данных за воспалительные заболевания половых путей в течение беременности. У пациенток второй группы по данным бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из половых путей диагностированы различные формы дисбиоза влагалища, в зависимости от вида лечения данная группа была разделена на две подгруппы. Родильницы второй группы 1-й подгруппы (n = 28) получали только стандартный гигиенический уход, а 2-й подгруппы (n = 30) получали стандартные гигиенические процедуры в сочетании с орошением влагалища раствором бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза) в течение 3 дней пребывания в акушерском стационаре.

Результаты. В результате исследования был усовершенствован послеродовой уход за родильницами группы риска с целью профилактики гнойно-септических осложнений.

Обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что применение бензидамина гидрохлорида (Тантум Роза) в послеродовом периоде позволяет предотвратить гнойно-септические осложнения пuerперии, такие как воспаление и расхождение швов на промежности и эндометрит, а также устранить болевые ощущения и дискомфорт, улучшить качество жизни родильниц.

Заключение: результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать применение данного препарата в раннем послеродовом периоде с целью профилактики гнойно-септических осложнений в группах высокого риска.

Ключевые слова: травмы промежности, эпизиотомия, послеродовые инфекции, гнойно-септические заболевания, эндометрит, бензидамина гидрохлорид

Для цитирования: Митичкин А.Е., Доброхотова Ю.Э., Иванников Н.Ю., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Любешкина В.А., Таалайбекова А.Т. Профилактика гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде у родильниц высокого риска. *Медицинский совет.* 2020;(3):164–169. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-164-169.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prophylaxis of purulent-septic diseases of postpartum period for high-risk puerperas

Aleksandr E. Mitichkin¹
Yuliya E. Dobrohotova^{2✉},
e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Nikolai Yu. Ivannikov^{1,2}
Valentina I. Dimitrova¹
Olga A. Slyusareva¹

Svetlana A. Khlynova²
Vera A. Lyubeshkina¹
Aysuluu T. Taalaybekova²

¹ Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Background. Postpartum purulent-septic diseases are one of the topical issues of modern obstetrics due to high prevalence and absence of downward trend toward reduction in the disease incidence.

Objective: improve the management of high risk puerperas to prevent the development of purulent-septic complications in the postpartum period.

Materials and methods. The cohort prospective comparative study included 78 puerperas, who experienced spontaneous labour complicated by injuries to birth canals. The patients were divided into two groups according to the risk of developing purulent-septic complications and the management of patients. Group 1, control group, (n = 20) included the puerperas, who did not show any signs of inflammatory diseases of the genital tract during pregnancy. Group 2 included patients, who were diagnosed with

various forms of vaginal dysbiosis based on the results of bacterioscopic and bacteriological examination of the genital tract. The group was further divided into two subgroups depending on the type of treatment. Subgroup 1 of Group 2 (n = 28) only received standard hygiene care, and subgroup 2 (n = 30) received standard hygiene procedures combined with vaginal irrigation using benzidamine hydrochloride solution (Tantum Rosa) for 3 days in the obstetric hospital.

Results. The study resulted in improving postpartum care of high-risk puerperas to prevent purulent-septic complications.

Discussion The test results showed that the use of benzidamine hydrochloride (Tantum Rosa) in the postpartum period prevents the purulent-septic complications of puerperium, such as inflammation and disruption of perineal muscle sutures and endometritis, as well as relieves pain and discomfort, and improves the puerperas' quality of life.

Conclusion: Based on the study results, we recommend the use of this drug in the early postpartum period to prevent purulent-septic complications in the high-risk groups.

Keywords: perineal injuries, episiotomy, postpartum infections, purulent-septic diseases, endometritis, benzidamine hydrochloride

For citation: Mitichkin A.E., Dobrokhotova Yu.E., Ivannikov N.Yu., Dimitrova V.I., Slyusareva O.A., Khlynova S.A., Lyubeshkina V.A., Taalaybekova A.T. Prophylaxis of purulent-septic diseases of postpartum period for high-risk puerperas. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2020;(3):164–169. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-164-169.

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

ВВЕДЕНИЕ

Послеродовые гнойно-септические заболевания (ГСЗ) являются одной из актуальных проблем современного акушерства вследствие их высокой распространенности, отсутствия тенденции к снижению их частоты. Они стойко занимают в течение последних 10 лет 4-е место в структуре причин материнской смертности в мире [1, 2]. Риск гнойно-септических послеродовых осложнений (эндометрита, пельвиоперитонита, сепсиса) значительно увеличивается при наличии бактериальных влагалищных инфекций в сочетании с различной степенью родового травматизма [3–6]. При этом дисбиоз половых путей является основным риском повреждения мягких тканей родового канала и травмы промежности в родах, т. к. основной причиной этих повреждений являются хронические воспалительные процессы нижнего отдела репродуктивного тракта [6]. У женщин в репродуктивном возрасте изменение биоценоза гениталий отличается значительным разнообразием, включая аэробные и анаэробные микроорганизмы, встречающиеся в разных ассоциациях. Таким образом, ранняя диагностика, своевременная профилактика и рациональная терапия урогенитальных инфекций способствуют снижению числа осложнений в послеродовом периоде. Эффективным решением проблемы послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений в группах риска является местное применение раствора бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза), который является нестероидным противовоспалительным препаратом с широким антимикробным эффектом для местного применения в гинекологии. Бензидамин ингибирует синтез простагландинов и, следовательно, оказывает местное обезболивающее действие [7–9]. Благоприятное течение послеродового периода позволяет сократить сроки восстановления женщин и возвращения к активной жизни [4, 5]. Улучшение самочувствия родильниц в раннем послеродовом периоде крайне важно для формирования психоэмоционального контакта между матерью и новорожденным и благотворно сказывается на качестве грудного вскармливания.

Также быстрое заживление травм промежности, своевременная профилактика инфекционно-воспалительных заболеваний полового тракта позволяют предотвратить такие отдаленные осложнения, как опущение и выпадение стенок влагалища и матки, дизурические расстройства, заболевания шейки матки и др., приводящие к нарушению генеративной функции и ухудшению качества жизни женщин [6, 9].

Цель исследования: усовершенствовать ведение родильниц группы высокого риска по реализации гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе акушерско-гинекологического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» (главный врач – д.м.н., профессор А.Е. Митичкин).

В когортное проспективное сравнительное исследование были включены 78 родильниц после самопроизвольных родов, осложнившихся травмами родовых путей.

По риску реализации гнойно-септических осложнений и тактике ведения пациенток разделили на две группы. Родильницы первой, контрольной группы (n = 20) не имели данных за воспалительные заболевания половых путей. У пациенток второй группы по данным бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из половых путей диагностированы различные формы дисбиоза. В зависимости от вида лечения данная группа была разделена на две подгруппы. Родильницы второй группы 1-й подгруппы (n = 28) получали только стандартный гигиенический уход, а 2-й подгруппы (n = 30) – стандартные гигиенические процедуры в сочетании с орошением влагалища раствором бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза) в течение 3 дней пребывания в акушерском стационаре.

У всех участниц исследования проведены стандартные клинические, лабораторные и инструментальные исследования.

Клинико-анамнестический метод – изучение акушерского анамнеза, особенностей течения вагинальных родов. У всех женщин оценивали соматический статус с использованием визуальных и физикальных методов.

Клиническое лабораторное обследование включало клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмму, определение группы крови и резус-фактора, бактериоскопическое и бактериологическое исследование отделяемого из половых путей.

Инструментальное обследование: трансвагинальное УЗИ плода в третьем триместре.

Данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica12,0; SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95%-ного ДИ. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения беременности, родов, послеродового периода.

Диапазон возраста обследуемых рожениц от 22 до 35 лет при среднем значении $26 \pm 3,1$ года. При анализе медико-социальной характеристики групп не выявлены статистически значимые различия в возрасте менархе, показателях, характеризующих менструальную функцию, в ИМТ, частоте гинекологических и соматических заболеваний, количестве беременностей и их исходах. При анализе течения беременности у обследуемых рожениц выявлено, что в совокупности осложнения наблюдались чаще у пациенток второй группы ($p < 0,05$). Нарушения

● **Таблица 1.** Осложнения беременности у обследуемых пациенток, n (%)

● **Table 1.** Pregnancy complications in the examined patients, n (%)

Параметры	Первая группа (n = 20), контроль	Вторая группа (n = 58)	
		подгруппа 1 (n = 28)	подгруппа 2 (n = 30)
Угроза прерывания беременности	2 (10,0)	8 (28,5) *	10 (33,3) *
Плацентарные нарушения	4 (20,0)	1 (3,5) *	2 (6,6)
Многоводие	3 (15,0)	4 (14,2)	13 (43,3) *
Гестационный пиелонефрит	1 (5,0)	2 (7,1) *	2 (6,6)
Преэклампсия	2 (10,0)	6 (21,4)	8 (26,7) *
Бактериальный вагиноз	-	8 (28,5)	25 (83,3) **
Вульвовагинальный кандидоз	-	14 (50,0)	18 (60,0) **
Неспецифический вагинит	-	4 (14,2)	5 (16,6) **
Аэробный вагинит	-	4 (14,2)	5 (16,6) **

* Отличия от первой группы статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от первой подгруппы статистически значимы ($p < 0,05$).

биоценоза влагалища чаще отмечались у пациенток 2-й подгруппы второй группы (100%), чем у рожениц 1-й подгруппы второй группы ($p < 0,05$), причем каждой роженице из второй группы 2-й подгруппы назначалась антибактериальная терапия во время беременности (табл. 1).

Анализ течения родов показал, что у пациенток 2-й подгруппы второй группы наиболее часто регистрировалось преждевременное излитие околоплодных вод ($p < 0,05$), длительность безводного промежутка была достоверно выше по сравнению с роженицами в контрольной группе ($p < 0,05$), а также отмечалось относительное большее количество травм промежности по сравнению с пациентками контрольной группы, что свидетельствовало о включении данных рожениц в группу высокого риска по развитию гнойно-септических осложнений в послеродовом периоде (табл. 2).

● **Таблица 2.** Особенности течения родов у обследуемых пациенток

● **Table 2.** Features of the course of labour in the examined patients

Параметры	Первая группа (n = 20), контроль	Вторая группа (n = 58)	
		подгруппа 1 (n = 28)	подгруппа 2 (n = 30)
Преждевременное излитие околоплодных вод, n (%)	8 (40,0)	19 (67,8)	26 (86,6) *
Длительность безводного промежутка ($M \pm m$), ч	$12 \pm 2,6$ *	$13 \pm 3,6$	$15 \pm 2,4$ *
Разрыв промежности II степени, n (%)	6 (30,0)	12 (42,9) *	13 (43,3) *
Эпизиотомия, перинеотомия, n (%)	14 (70,0)	16 (57,1)	17 (56,7) *

* Отличия от первой группы статистически значимы ($p < 0,05$).

В послеродовом периоде роженицы первой группы и 1-й подгруппы второй группы получали стандартные процедуры ухода, а 2-й подгруппы второй группы – дополнительно орошение влагалища раствором бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза) в течение 3 дней пребывания в акушерском стационаре и в течение 2 дней в домашних условиях. Препарат относится к группе нестероидных противовоспалительных средств для местного применения. Оказывает противовоспалительное и местное обезболивающее действие, обладает антибактериальным, противогрибковым и антисептическим действием. Механизм действия препарата связан со стабилизацией клеточных мембран и ингибированием синтеза простагландинов. Бензидамин оказывает антибактериальное действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизисом клетки.

Обладает противогрибковым действием в отношении *Candida albicans*. Вызывает структурные модификации клеточной стенки грибов и метаболических цепей мицелия и, таким образом, препятствует их репродукции.

Спустя 14 суток при контрольном осмотре 78 родильниц, участвовавших в исследовании, было выявлено, что 4 пациенток первой группы и 15 пациенток 1-й подгруппы второй группы беспокоили жалобы на дискомфорт в области промежности, зуд, жжение.

При бактериоскопическом и бактериологическом исследовании отделяемого из половых путей через 14 дней выявлен сохраняющийся дисбиоз влагалища у 15 пациенток 1-й подгруппы второй группы, не получавших лечение препаратом Тантум Роза. Также в этой подгруппе у 4 (14,0%) родильниц зарегистрирована инфильтрация швов промежности, у 1 (3%) родильницы – частичная несостоятельность швов на промежности. У 4 (20%) родильниц контрольной группы выявлен дисбиоз влагалища и жалобы, соответствующие клинической картине. Родильницы 2-й подгруппы второй группы (n = 30, 100%) специфических жалоб не предъявляли, при бактериоскопическом и бактериологическом исследовании отделяемого из половых путей у двух пациенток выявлен сохраняющийся дисбиоз влагалища на фоне отсутствия жалоб.

Результаты исследования показали, что бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза) был признан в качестве эффективного лечебно-профилактического средства в послеродовом периоде.

Препарат хорошо переносился и вызывал быстрое и значительное снижение интенсивности боли, жжения, зуда и отека в области влагалища. В более чем 95% случаев эффект бензидамина гидрохлорида был оценен как положительный, что характеризовалось улучшением клинической картины и отсутствием жалоб и подтверждалось результатами бактериоскопического и бактериологического исследования отделяемого из половых путей.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время особое внимание уделяется профилактике развития послеродовых гнойно-септических

заболеваний. Повреждение тканей влагалища и промежности в процессе родов может служить пусковым агентом для развития инфекционно-воспалительного процесса и последующих гнойно-септических осложнений. С точки зрения профилактики гнойно-септических осложнений необходимо рассматривать своевременную блокировку каскада воспалительных реакций и вторичного повреждения тканей возможным инфекционным агентом у женщин из группы высокого риска в области ран промежности, а также ускорение репаративных процессов. Отдавать предпочтение следует противовоспалительным препаратам местного применения. Оптимальным механизмом действия обладает бензидамина гидрохлорид (Тантум Роза). Данный препарат, с одной стороны, блокирует выработку медиаторов воспаления, оказывая противовоспалительное и противоотечное действие, с другой стороны, накапливаясь в тканях, оказывает бактерицидное действие в отношении широкого спектра микроорганизмов. Немаловажен и обезболивающий эффект препарата за счет анестетика и подавления синтеза простагландинов. Противовоспалительное и противоотечное действие бензидамина, описанное в результатах нашего исследования, сопоставимо с данными литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактическое применение Тантум Розы в раннем послеродовом периоде позволяет снизить дискомфорт и боль в области промежности, ускорить процессы репарации поврежденных во время родов тканей и предотвратить развитие восходящей инфекции [10, 11]. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать применение данного препарата в раннем послеродовом периоде с целью профилактики гнойно-септических осложнений в группах высокого риска. 

Поступила / Received 17.02.2020

Поступила после рецензирования / Revised 02.03.2020

Принята в печать / Accepted 03.03.2020

Список литературы

1. Радзинский В.Е. *Акушерская агрессия v 2.0*. М.: StatusPraesens; 2017. 872 с. Режим доступа: <https://akusher-lib.ru/books/akusherskaya-agressiya-v-2-0>.
2. Лебеденко Е.Ю. *Near miss. На грани материнских потерь*. М.: StatusPraesens; 2015. 184 с.
3. Краснопольский В.И. Гнойно-септические осложнения в акушерстве и гинекологии: патогенез, диагностика и лечебная тактика. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2007;(5):76–81. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9604129>.
4. Радзинский В.Е., Дурандин Ю.М., Голикова Т.П., Ермолова Н.П., Токтар Л.Р. Марилова Н.А. Травмы промежности в родах. Клинический анализ структуры, причин и отдаленных последствий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина*. 2002;(1):91–95. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10082212>.
5. Баев О.Р., Старкова Т.Г., Буданов П.В. Профилактика инфекционных осложнений у родильниц. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005;4(3):19–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9571645>.
6. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Шульгина И.В. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания: клиника, диагностика, лечение. *РМЖ*. 2007;(17):1261–1265. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Poslerodovoye_gnoynovospalitelnyye_zabolevaniya_klinika_dagnostika_lechenie/.
7. Савельева И.В., Полянская И.Б., Галаянская Е.Г., Шевлягина Л.С., Широкова О.В., Гимп М.В., Флоров А.Ю., Никерина Н.И. К вопросу об улучшении исходов лечения хронического цервицита. *Медицинский совет*. 2018;(13):104–108. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-104-108.
8. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Казимирский А.Н. Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление. *Фарматека*. 2018;(13):76–83. doi: 10.18565/pharmateca.2018.13.76-83.
9. Тирская Ю.И., Баринев С.В., Долгих Т.И., Пьянова Л.Г., Чернышев А.К., Ковалева Ю.А., Корнеев Д.В., Шимица И.В. Прогнозирование и способ профилактики послеродового эндометрита у родильниц инфекционного риска. *Акушерство и гинекология*. 2014;(5):37–42. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Prognostirovanie-infekcionnogo-riska-i-sposob-profilaktiki-poslerodovogo-endometrita-u-rodilnic-infekcionnogo-riska.html>.
10. Тирская Ю.И., Долгих Т.И., Лазарева Л.И., Чуловский Ю.И., Шамина И.В., Раздобедина И.Н., Шавкун И.А., Шишкина М.И., Васильева Т.А. Особенности патогенной микрофлоры у родильниц высокого инфекционного риска. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;(1):16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19077507>.
11. Czajka R., Torbe A. Исследование эффективности бензидамина (Тантум Роза) в форме вагинального лаважа при лечении болей и дискомфорта в перинеальной области в раннем послеродовом периоде. *Медико-социальные проблемы семьи*. 2013;18(1):24–28. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19077466>.

References

1. Radzinskiy V.E. *Aggressive obstetric management v 2.0*. Moscow: StatusPraesens; 2017. 872 p. (In Russ.) Available at: <https://akusher-lib.ru/books/akusherskaya-agressiya-v-2-0>.
2. Lebedenko E.Yu. *Near miss. On the brink of maternal losses*. Moscow: StatusPraesens; 2015. 184 p. (In Russ.)
3. Krasnopolsky V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A. Pyoseptic complications in obstetrics and gynecology: pathogenesis, diagnosis, and treatment policy. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2007;7(5):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9604129>.
4. Radzinskiy V.E., Durandin Yu.M., Golykova T.P., Ermolova N.P., Toktar L.P., Marylova N.A. Perineal Lacerations at Childbirth. Clinical Analysis of Structure, Causes and Remote Consequences. *Vestnik Rossiyskogo universiteta družby narodov. Seriya Meditsina = RUDN Journal of Medicine*. 2002;1(1):91–95. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=10082212>.
5. Baev O.R., Starkova T.G., Budanov P.V. Prevention of infectious complications in puerperas. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2005;4(3):19–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9571645>.
6. Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Shulgina I.V. Postpartum purulent-inflammatory diseases: clinical picture, diagnosis, treatment. *RMZH = RMJ*. 2002;17(12):1261–1265. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrica/Poslerodovoye_gnoynovospalitelnyye_zabolevaniya_klinika_diagnostika_lechenie/.
7. Savelyeva I.V., Polyanskaya I.B., Galyanskaya E.G., Shevlyagina L.S., Shirokova O.V., Gimp M.V., Florov A.U., Nikerina N.I. Improving outcomes in the treatment of chronic cervicitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;13(13):104–108. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-104-108.
8. Poryadin G.V., Salmasi J.M., Kazimirsky A.N. The mechanism of action of benzydamine on local infectious inflammation. *Farmateka*. 2018;13(13):76–83. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2018.13.76-83.
9. Tirskaia Yu.I., Barinov S.V., Dolgikh T.I., P'yanova L.G., Chernyshev A.K., Kovaleva Yu.A., Korneev D.V., Shamina I.V. The prediction of an infection risk and the way to prevent postpartum endometritis in puerperas at risk for infections. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2014;5(3):37–42. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Prognostirovanie-infekcionnogo-riska-i-sposob-profilaktiki-poslerodovogo-endometrita-u-rodilnic-infekcionnogo-riska.html>.
10. Tirskaia Yu.I., Dolgikh T.I., Lazareva L.I., Chulovskiy Yu.I., Shamina I.V., Razdobedina I.N., Shavkun I.A., Shishkina M.I., Vasil'eva T.A. Features of pathogenic microflora at maternity patients with high infectious risk. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences*. 2013;1(1):16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19077507>.
11. Czajka R., Torbe A. Assessment of the Efficacy of Benzydamine (Tantum Rosa) in Form of Vaginal Lavage in the Treatment of Perineal Complaints in the Early Puerperium. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i = Medical and Social Problems of Family*. 2013;18(1):24–28. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19077466>.

Информация об авторах:

Митичкин Александр Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; e-mail: gkb36@zdrav.mos.ru

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID: 0000-0003-2786-6181; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Иванников Николай Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; e-mail: ivannikov@inbox.ru

Димитрова Валентина Ивановна, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; e-mail: dimitrovav@mail.ru

Слюсарева Ольга Александровна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID: 0000-0001-9279-7851; e-mail: Lelechka.86@mail.ru

Хлынова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: khlinova@mail.ru

Любешкина Вера Александровна, врач акушер-гинеколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы»; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; e-mail: var.med.ru@yandex.ru

Таалайбекова Айсулуу Таалайбековна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: sia.yali94@gmail.com

Information about the authors:

Aleksandr E. Mitichkin, Cand. of Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city "Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow"; 1, Fortunatovskaya St., Saint Petersburg, 105187, Russia; e-mail: gkb36@zdrav.mos.ru

Yuliya E. Dobrohotova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of RF, Head of Chair for Obstetrics and Gynaecology, General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ORCID: 0000-0003-2786-6181; e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru

Nikolai Yu. Ivannikov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Obstetrics and Gynaecology, General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; Deputy Chief Medical Officer for Obstetric and Gynecological Care, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city "Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow"; 1, Fortunatovskaya St., Saint Petersburg, 105187, Russia; e-mail: ivannikov@inbox.ru

Valentina I. Dimitrova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Gynecological Department, State Budgetary Healthcare Institution "Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow"; Фортунатовская, д. 1;

Olga A. Slyusareva, Cand. of Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city "Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow"; 1, Fortunatovskaya St., Saint Petersburg, 105187, Russia; ORCID: 0000-0001-9279-7851; e-mail: Lelechka.86@mail.ru

Svetlana A. Khlynova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Obstetrics and Gynaecology, General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: khlinova@mail.ru

Vera A. Lyubeshkina, Obstetrician-Gynecologist, State Budgetary Healthcare Institution of Moscow city "Inozemtsev City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow"; 1, Fortunatovskaya St., Saint Petersburg, 105187, Russia; e-mail: vap.med.ru@yandex.ru

Aysuluu T. Taalaybekova, Resident Physician, Chair for Obstetrics and Gynaecology, General Medicine Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: sia.yali94@gmail.com

Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени

Е.И. Кравцова✉, ORCID: 0000-0001-8987-7375, e-mail: luzum69@mail.ru

И.И. Куценко, ORCID: 0000-0003-0938-8286

Л.А. Холина, ORCID: 0000-0002-6778-4087

Г.А. Аникина

Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Резюме

Введение. В статье рассмотрены возможности комплексной терапии пациенток с синдромом Ашермана.

Цель исследования: представить опыт комплексного лечения больных с синдромом Ашермана с использованием ферментного протеолитического препарата – бовгиалуронидаза азоксимера.

Материал и методы. Обследовано 43 пациентки с синдромом Ашермана. Использовали ТВУЗИ, гистероскопию, внутриматочное разделение синехий, гистологическое исследование соскоба эндометрия, определяли IL-6, IL-10, VEGF-A и TGFβ1 в цервикальной слизи. Лечение включало гистероскопию, разделение внутриматочных синехий и использование препарата Лонгидазы в/м в дозе 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом 5 инъекций и далее по 1 суппозиторию (3000 МЕ) интравагинально 1 раз в 2 дня – 15 введений) на фоне циклической эстроген-гестагенной терапии.

Результаты. При оценке изменений в локальном иммунологическом статусе у пациенток с синдромом Ашермана на фоне применения бовгиалуронидазы азоксимера через 6 месяцев наблюдения отмечено статистически значимое снижение противовоспалительного индекса (ПВИ) и TGFβ1/VEGF-A-соотношения в цервикальной слизи до результатов здоровых женщин репродуктивного возраста (контроль). ПВИ – 0,68 (0,02) у.е. 1 группа против 0,65 (0,03) у.е. (в контроле), $p = 0,87$ и TGFβ1/VEGF-A – 1,8 (0,3) у.е. против 1,4 (0,2) у.е. соответственно, $p = 0,84$.

Заключение. При анализе клинической эффективности бовгиалуронидаза азоксимера в комплексной терапии 21 женщины с внутриматочными синехиями II степени отмечено восстановление менструального цикла у 18/21 (85,7%) пациенток, уменьшение болезненности менструации у 11/21 (52,3%) пациенток. Через 12 месяцев после проведенной терапии спонтанная беременность наступила у 6/21 (28,5%) пациенток с бесплодием и у 2/21 (9,5%) с невынашиванием. Все беременности закончились срочными родами.

Ключевые слова: хронический эндометрит, синдром Ашермана, протеолитическая терапия, цитокины, бовгиалуронидаза азоксимер

Для цитирования: Кравцова Е.И., Куценко И.И., Холина Л.А., Аникина Г.А. Эффективность применения протеолитической терапии в комплексном лечении пациенток с внутриматочными синехиями II степени. *Медицинский совет.* 2020;(3):170–175. doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-170-175.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia

Elena I. Kravtsova✉, ORCID: 0000-0001-8987-7375, e-mail: luzum69@mail.ru

Irina I. Kutsenko, ORCID: 0000-0003-0938-8286, e-mail: luzum69@mail.ru

Lyudmila A. Kholina, ORCID: 0000-0002-6778-4087

Galina A. Anikina

Kuban State Medical University; Krasnodar, 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. The article discusses the possibilities of comprehensive management for patients with Asherman's syndrome.

Objective: to describe the experience in comprehensive management of patients with Asherman's syndrome using an enzymatic proteolytic agent – bovgialuronidase azoximer.

Material and methods. A total of 43 patients with Asherman's syndrome were examined. The examination methods included transvaginal ultrasound (TVUS), hysteroscopy, intrauterine dissection of synechia, endometrial histopathological examination, IL-6, IL-10, VEGF-A and TGFβ1 test in cervical mucus. The treatment included hysteroscopy, dissection of intrauterine synechia and use of Longidaza I.M. at a dose of 3000 IU once every three days for the course – 5 injections followed up by 1 supposi-

tory (3000 ME) intravaginally once every two days for the course – 15 applications) on the top of already administered cyclic estrogen gestagen therapy.

Results. A statistically significant reduction of anti-inflammatory index (All) and TGF β 1/VEGF-A ratio in cervical mucus up to the test results of healthy women of reproductive age (controls) was observed in assessing changes in the local immunological status in patients with Asherman's syndrome under pressure of azoximer bovgyoluronidase therapy after 6 months of observation. All – 0.68 (0.02) c.u. Group 1 against 0.65 (0.03) c.u. (in control), $p = 0.87$ and TGF β 1/VEGF-A – 1.8 (0.3) c.u. against 1.4 (0.2) c.u. accordingly, $p = 0.84$.

Conclusions. Analysis of clinical efficacy of azoximer bovgyaluronidase in the comprehensive management of 21 women with second-grade intrauterine synechia showed recovery of menstrual cycle in 18/21 (85.7%) patients, relief of menstrual pain in 11/21 (52.3%) patients. 6/21 (28.5%) patients with infertility and 2/21 (9.5%) patients with miscarriage obtained spontaneous pregnancy 12 months after the therapy. All pregnancies ended in term births.

Keywords: chronic endometritis, asherman's syndrome, proteolytic therapy, cytokines, Bolgelerinde socimer

For citation: Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Kholina L.A. Efficacy of proteolytic therapy in the comprehensive management of patients with second-degree intrauterine synechia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(3):170–175. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-3-170-175.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Основой формирования внутриматочных синехий является фиброз ткани со стиранием различий между функциональным и базальным слоем эндометрия, сопровождающийся снижением ангиогенеза и неоваскуляризации. Причины развития синдрома Ашермана (СА) связаны с повреждением полости матки в результате диагностического или лечебного curettage полости матки, введением внутриматочных контрацептивов, сопутствующим или индуцированным манипуляциями хроническим эндометритом [1]. Важную роль в патогенезе хронического эндометрита, а следовательно, и при синдроме Ашермана играет дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза, преобладание провоспалительного цитокинового ответа на местном уровне (IL-8, TNF- α и IL-1 β , IL-6), общее снижение плотности сосудов в эндометрии с подавлением экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). Воспаление эндометрия при СА сопровождается развитием фиброза с повышением концентрации в очаге воспаления трансформирующего фактора роста (TGF- β 1) и фактора роста соединительной ткани (CTGF), стимулирующих миграцию фибробластов, синтез матриксных белков, апоптоз эпителиальных клеток и ингибирующих разрушение протеаз [1–3]. Связанная с подавлением неоангиогенеза недостаточность микроциркуляции в эндометрии приводит к развитию гипоксии и ишемии ткани, активации пролиферации экстрацеллюлярного матрикса и фибробластов, что также способствует потере клеток эндометрия с заменой стромальных клеток эндометрия фиброзной тканью с формированием синехий в полости матки [4]. Эндометрий при этом становится более тонким и теряет свою рецептивную активность [5].

Морфофункциональное повреждение эндометрия является причиной вторичной маточной аменореи или гипомеменструального синдрома и бесплодия.

Первичный этап диагностики синдрома Ашермана основан на ультразвуковой визуализации внутриматочных

синехий. Однако основным методом диагностики и лечения является гистероскопия с обнаружением и интраоперационным разделением внутриматочных синехий [6]. В послеоперационном периоде используется циклическая гормональная эстроген-гестагенная терапия, противовоспалительные препараты, различные внутриматочные устройства и противоспаечные барьеры. При этом частота рецидивирования заболевания, по данным разных авторов, колеблется от 23,5 до 62,5% [7].

Цель исследования: представить опыт комплексного лечения больных с синдромом Ашермана с использованием ферментного протеолитического препарата Лонгидаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ и ГБУЗ Роддома г. Краснодара в период с 2018 по 2020 г. На основе письменного добровольного согласия (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации) в исследование были включены 43 пациентки с внутриматочными синехиями II степени. Выраженность патологического процесса в полости матки определялась интраоперационно во время проведения гистероскопии в начале I фазы менструального цикла (при отсутствии аменореи) согласно классификации Европейской ассоциации гинекологов-эндоскопистов (ESH, 1989). Использовался хирургический гистероскоп В.И.О.Н. (Karl Storz). Во время гистероскопии всем пациенткам выполнено разделение синехий при помощи гистероскопических ножниц.

К критериям исключения отнесены выявленное при обследовании наличие ВИЧ-инфицирования, вирусных гепатитов, сифилиса, гонококковой, хламидийной, уреоплазменной, микоплазменной, вирусной (цитомегаловирус, вирус простого герпеса, вирус папилломы человека), трихомонадной, грибковой инфекции, миомы матки и аденомиоза, острой экстрагенитальной и тяжелой и средне-тяжелой хронической экстрагенитальной патологии.

Всем пациенткам до операции проведено комплексное обследование, включая микроскопическое и микробиологическое исследование отделяемого вагины и цервикального канала. При необходимости проводили санацию нижнего отдела гениталий.

Предварительный диагноз был выставлен на основании ультразвукового исследования. Учитывая ранее проведенные исследования [8], подтверждающие корреляцию содержания биологически активных молекул в цервикальной слизи и эндометрии, на дооперационном этапе и через 3 месяца терапии в цервикальной слизи на 5–7 день цикла определяли IL-6, IL-10, VEGF-A и TGFβ1 методом иммуноферментного анализа (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Ростов-на-Дону). Рассчитывали провоспалительный индекс (ПВИ) как отношение IL-6/IL-10, у.е., и соотношение VEGF-A/TGFβ1, у.е. В послеоперационном периоде всем пациенткам назначалась терапия комбинированным эстроген-гестагенным препаратом, содержащим эстрадиол 2 мг (первые 14 таблеток) и эстрадиол 2 мг дидрогестерон 10 мг (вторые 14 таблеток), в течение 6 месяцев. В дальнейшем больные были разделены на две группы. С целью коррекции выявленных иммунных нарушений и для предупреждения рецидива фиброзирования полости матки части пациенток была назначена противоспаечная терапия бовгиалуронидаза азоксимером (Лонгидаза) [9].

1-ю группу составила 21 пациентка, которым с 1-го дня послеоперационного периода применяли бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза) в/м в дозе 3000 ME 1 раз в 3 дня курсом 5 инъекций и далее по 1 суппозиторию (3000 ME) интравагинально 1 раз в 2 дня – 15 введений.

2-я группа – 22 пациентки, которым с 1-го дня послеоперационного периода применяли диклофенак (ректальные суппозитории – 100 мг) 1 раз в день, 10 введений на курс.

3-я группа (контроль иммунологических параметров цервикальной слизи) – 22 здоровые пациентки репродуктивного возраста.

Комплаентность пациентов оценивалась по клинико-психологической тестовой методике (шкала Мориски – Грин): комплаентные пациентки набирали 4 балла (2 балла и менее – «неприверженные», 3 балла – «недостаточно приверженные»).

Оценку эффективности терапии проводили через 6 месяцев терапии на 5–7 день менструального цикла (клинический, ультразвуковой и иммунологический контроль), при обнаружении ультразвуковых признаков внутриматочных синехий проводили повторную лечебно-диагностическую гистероскопию.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2013. Статистическую значимость различий рассчитывали с использованием t-критерия и критерия Манна – Уитни (U). Данные представлены как среднее и стандартное отклонение M(SD). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

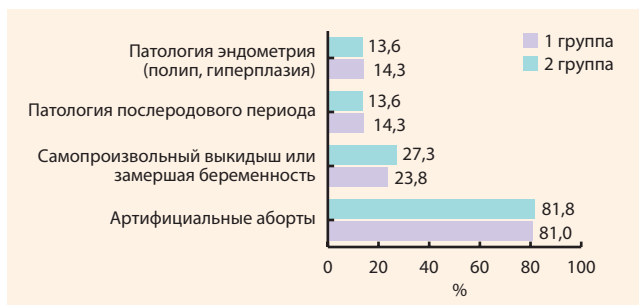
Возраст пациенток обеих групп был сопоставим и составил 33,5(3,2) года в первой группе и 34,2 (4,1) во второй группе. Средний возраст менархе составил 12(1,2) лет. Средний возраст начала половой жизни – 18,1(2,1) года. При первичном обращении пациентки предъявляли жалобы на аменорею – 2/43 (4,6%) пациентки, гипоменструальный синдром – 41/43 (95,3%), дисменорею – 29/43 (67,4%), бесплодие – 19/43 (44,1%), невынашивание беременности – 8/43 (18,6%).

В репродуктивном анамнезе у пациенток 32/43 (74,4%) были срочные роды, у 6/43 (13,9%) – преждевременные роды, у 35/43 (81,3%) – искусственные аборты, 10/43 (23,3%) – самопроизвольные выкидыши и замершие беременности.

Все пациентки имели в анамнезе выскабливания полости матки (рис. 1).

● **Рисунок 1.** Причины выскабливания полости матки у пациенток с синдромом Ашермана

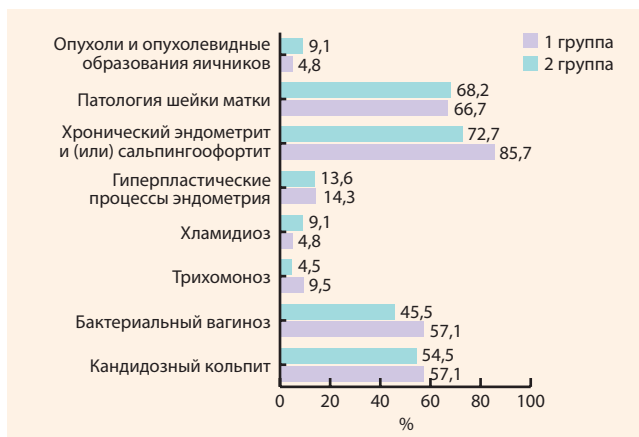
● **Figure 1.** The reasons for curettage of the uterine cavity in women with Asherman syndrome



Среди причин выскабливания преобладали искусственные аборты и «абразия» в связи с замершей беременностью или самопроизвольным выкидышем. По совокупности причин выскабливания полости матки по группам пациентки были сопоставимы. В гинекологическом анамнезе преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Гинекологический анамнез пациенток с синдромом Ашермана

● **Figure 2.** Gynecological history of patients



При проведении лечебно-диагностической гистероскопии у всех пациенток были обнаружены внутриматочные синехии II степени, которые интраоперационно были разрушены с помощью механических ножниц. По результатам гистологического исследования соскоба эндометрия у 100% пациенток был диагностирован хронический эндометрит, сопровождавшийся лимфоидной инфильтрацией и фиброзными изменениями стромы эндометрия. Наличие хронического воспалительного процесса у обследуемых пациенток подтверждалось изменениями в цитокиновом каскаде на местном уровне с активацией провоспалительных реакций. ПВИ цервикальной слизи у пациенток с синдромом Ашермана превышал показатель в группе контроля более чем в два раза, за счет повышенного уровня IL6. Нарушение микроциркуляции, избыточное отложения фибрина и, как исход, спайкообразование в строме эндометрия у пациенток с синдромом Ашермана опосредовалось статистически значимым снижением экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора (VEGF-A) по сравнению с группой контроля и более чем двукратным увеличением уровня β -трансформирующего фактора роста (TGF- β), белкового фактора, стимулирующего процесс фиброза. Преобладание процессов фиброза над процессами ангиогенеза у пациенток с синдромом Ашермана подтверждалось статистически значимым увеличением соотношения TGF β 1/VEGF до 3,2 у.е. по сравнению с группой здоровых – 1,0 у.е., $p < 0,001$ (табл.).

● **Таблица.** Уровень цитокинов и факторов роста в цервикальной слизи пациенток с синдромом Ашермана сравнительно с пациентками контрольной группы (пг/мл) (M $\pm$ SD)

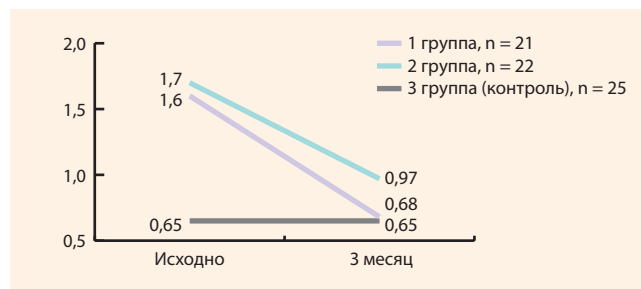
● **Table.** The level of cytokines and growth factors in the cervical mucus of patients with Asherman syndrome compared to patients in the control group (PG / ml) (M(SD))

	1-я группа, n = 21	2-я группа, n = 22	3-я группа (контроль), n = 25
IL6	32,3 (3,2)	31,5 (3,4)	12,3 (2,3)
IL10	20,3 (2,2)	21,2 (4,2)	16,8 (2,3)
ПВИ	1,6 (2,2)	1,7 (0,2)	0,65 (0,08)
VEGF-A	38,1 (4,6)	38,3 (3,6)	56,3 (9,5)
TGF β 1	118,3 (10,4)	119,2 (23,3)	54,3 (5,3)
TGF β 1/VEGF-A	3,1 (0,9)	1,2 (0,9)	1,0 (0,5)

При оценке изменений в локальном иммунологическом статусе у пациенток 1-й группы через 6 месяцев наблюдения отмечено статистически значимое снижение ПВИ и TGF β 1/VEGF-A-соотношения до результатов группы контроля (3-я группа). Так, в финале исследования у пациенток 1-й группы ПВИ составил 0,68(0,02) у.е. против 0,65(0,03) у.е. в 3-й группе (контроль), $p = 0,87$ и TGF β 1/VEGF-A – 1,8(0,3) у.е. – 1-я группа и 1,4(0,2) у.е. – 3 группа, $p = 0,84$ (рис. 3). Нормализация расчетных показателей произошла за счет статистически значимого снижения уровня IL6 и TGF β 1, при выявленном возрастании экспрессии VEGF-A, $p < 0,001$ (рис. 3, рис. 4).

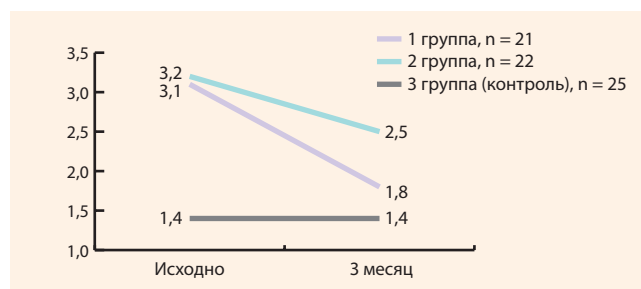
● **Рисунок 3.** Сравнительная динамика ПВИ у пациенток с синдромом Ашермана в зависимости проведенного лечения (у.е.)

● **Figure 3.** Comparative dynamics of PVI in patients with Asherman syndrome depending on the treatment given (c.u.)



● **Рисунок 4.** Сравнительная динамика TGF β 1/VEGF у пациенток с синдромом Ашермана в зависимости проведенного лечения (у.е.)

● **Figure 4.** Comparative dynamics of TGF β 1/VEGF in patients with Asherman syndrome, depending on the treatment (i.e.)



Во 2-й группе при статистически значимом снижении ПВИ и соотношения TGF β 1/VEGF-A ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными результатов группы контроля (3-я группа) достичь не удалось. У пациенток 2-й группы ПВИ составил $0,97 \pm 0,03$ у.е. против $0,65 \pm 0,03$ у.е. в 3-й группе (контроль), $p < 0,001$ и TGF β 1/VEGF-A – $2,5 \pm 0,3$ у.е. – 2-я группа и $1,4 \pm 0,2$ у.е. – 3-я группа, $p < 0,001$ (рис. 3, рис. 4).

Таким образом, полученные данные позволяют предположить, что изменение цитокинов в цервикальной слизи связано с действием препарата Лонгидаса.

При УЗИ у 21 (100%) пациентки 1-й группы отмечены правильная дифференциация слоев эндометрия как в первую, так и вторую фазу менструального цикла, а также исчезновение «прерывистости» М-эхо эндометрия. Во 2-й группе ультразвуковая картина соответствовала норме у 15/22 (68,1%) пациенток, у остальных отмечалась повышенная эхогенность, несоответствие толщины эндометрия фазе менструального цикла и неоднородность его структуры.

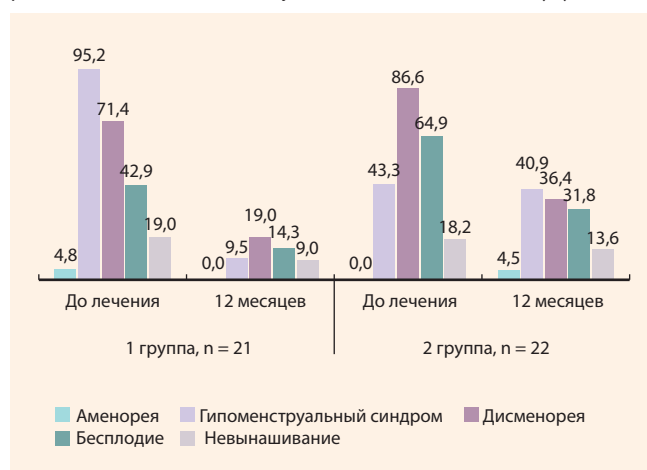
У 7/22 (31,8%) пациенток 2-й группы выполнена офисная гистероскопия. Диагностированы тонкие внутриматочные синехии, сохранялась кровоточивость стенок полости матки и очаги васкуляризации и фиброза, в связи с чем выполнено повторное разделение синехий.

При анализе клинической эффективности препарата Лонгидаса в комплексной терапии синдрома Ашермана выявлено, что в 1-й группе менструальный цикл восстановлен у 18/21 (85,7%) пациенток, уменьшение болезнен-

ности менструации отмечали 11/21 (52,3%) пациентки. Через 12 месяцев после проведенной терапии спонтанная беременность наступила у 6/21 (28,5%) пациенток с бесплодием и у 2/21 (9,5%) с невынашиванием. У пациенток 2-й группы менструальный цикл нормализовался у 12/22 (54,5%) женщин, синдром дисменореи ликвидирован у 6/22 (27,7%) пациенток, беременность наступила у 3/22 (13,6%) пациенток и у 1/22 (4,5%) с невынашиванием (рис. 5). Во всех случаях наступившая беременность закончилась срочными родами.

● **Рисунок 5.** Сравнительная динамика клинической симптоматики у пациенток с синдромом Ашермана после проведенного лечения (%)

● **Figure 5.** Comparative dynamics of clinical symptoms in patients with Ascherman syndrome after treatment (%)



Комплаентность. Оценка комплаентности по шкале Мориски – Грин у всех пациенток, включенных в исследование, соответствовала 4 баллам. Все пациентки соответствующей группы получили полный курс терапии препаратом Лонгидаз. Аллергических реакций на препарат отмечено не было. У 1/21 (4,7%) пациентки наблюдалась местная реакция в виде умеренного зуда в области половых органов, у 2/21 (9,4%) отмечена слабовыраженная припухлость в области инъекции. Терапия была продолжена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение препарата Лонгидаз в раннем послеоперационном периоде при синдроме Ашермана патогенетически обосновано, так как ранее доказано, что данный препарат, являющийся макромолекулярным комплексом протеолитического фермента гиалуронидазы, обладает хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Антиоксидантный эффект Лонгидазы реализуется за счет способности связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа, которые активируют свободно-радикальные реакции, стимулируют синтез коллагена и ингибиторов гиалуронидазы. В ряде исследований показано, что Лонгидаз обеспечивает выраженный противofiброзный эффект, регулирует синтез медиаторов воспаления (IL-1 и TNFα) – может повышать или понижать в зависимости от исходного уровня) [7, 9].

Полученные данные обследования 43 пациенток с внутриматочными синехиями II степени свидетельствуют о наличии гиперпродукции в цервикальной слизи IL6, участвующего в персистировании хронического воспаления, усилении продукции TGF-β, контролирующего функции фибробластов, ответственные за регенерацию, и снижении экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительный анализ комплексной терапии 43 пациенток с внутриматочными синехиями II степени с использованием препарата Лонгидаз показал клиническую эффективность и подтвердил иммунокомпетентность данного препарата, выражающуюся в способности снижать провоспалительную направленность цитокиновых реакций, предотвращать избыточное фиброзирование и улучшать васкуляризацию эндометрия, способствуя восстановлению менструальной и репродуктивной функции.

Поступила / Received 04.03.2020
Поступила после рецензирования / Revised 20.03.2020
Принята в печать / Accepted 20.03.2020

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Кравцова Е.И., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии; Куценко И.И., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор; Холина Л.А., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент.

Написание текста – Кравцова Е.И., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии.

Редактирование – Куценко И.И., д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, профессор; Холина Л.А., к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, доцент

Обработка материала – Аникина Г.А., студентка 6-го курса лечебного факультета.

Contribution of authors

Research concept and design – Kravtsova E.I., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Kutsenko I.I., Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor; Kholina L.A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor.

Writing of the text – Kravtsova E.I., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.

Edited by – Kutsenko I.I., Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Professor; Kholina L.A., Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of Chair for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Associate Professor.

Material processing – Anikina G.A., sixth-year student, General Medicine Faculty.

Список литературы

1. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е., Хелашвили И.Г. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии*. 2014;76(3):53–58. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/030004-19552014311>.
2. Сухих Г.Т., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Горюнов К.В., Силачев Д.Н. Современные возможности клеточной терапии синдрома Ашермана. *Акушерство и гинекология*. 2018;(5):20–28. doi: 10.18565/aig.2018.5.20-28.
3. Булгакова В.П., Боровиков И.О. Применение препаратов микронизированного натурального прогестерона при подготовке к проведению вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с маточным фактором бесплодия. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):67–75. doi: 10.17116/repro20182406167.
4. Xue X., Chen Q., Zhao G., Zhao J.Y., Duan Z., Zheng P-S. The overexpression of TGF-beta and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF-kappaB signaling pathway. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146159. doi: 10.1371/journal.pone.0146159.
5. Yu D., Wong Y.M., Cheong Y., Xia E., Li T.C. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759–779. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
6. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):1–7. doi: 10.1016/j.jmig.2009.10.009.
7. Chen L., Zhang H., Wang Q., Xie F., Gao S., Song Y. et al. Reproductive outcomes in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis: experience from the largest women's hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(2):299–304. doi: 10.1016/j.jmig.2016.10.018.
8. Сеидова Л.А., Перминова С.Г., Демур Т.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала. *Акушерство и гинекология*. 2015;(5):74–79. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Issledovanie-markerov-receptivnosti-endometriya-v-cervikalnoi-slizi-kak-neinvazivnyi-metod-ocenki-implantacionnogo-potenciala.html>.
9. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе. *Фарматека*. 2012;(4):48–51. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8379>.

References

1. Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Miroshnichenko L.E., Khelashvili I.G. Morphofunctional characteristics of impaired endometrial receptivity in chronic endometritis. *Archiv Pathology*. 2014;76(3):53–58. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/arkhiv-patologii/2014/3/030004-19552014311>.
2. Sukhikh G.T., Chernukha G.E., Tabeeva G.I., Goryunov K.V., Silachev D.N. Current possibilities of cell therapy for Asherman's syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;(5):20–28. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.5.20-28.
3. Bulgakova V.P., Borovikov I.O. Use of micronized natural progesterone as preparation for assisted reproductive technologies in patients with uterine infertility factor. *Problemy Reproduktsii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):67–75. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20182406167.
4. Xue X., Chen Q., Zhao G., Zhao J.Y., Duan Z., Zheng P-S. The overexpression of TGF-beta and CCN2 in intrauterine adhesions involves the NF-kappaB signaling pathway. *PLoS One*. 2015;10(12):e0146159. doi: 10.1371/journal.pone.0146159.
5. Yu D., Wong Y.M., Cheong Y., Xia E., Li T.C. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril*. 2008;89(4):759–779. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.096.
6. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):1–7. doi: 10.1016/j.jmig.2009.10.009.
7. Chen L., Zhang H., Wang Q., Xie F., Gao S., Song Y. et al. Reproductive outcomes in patients with intrauterine adhesions following hysteroscopic adhesiolysis: experience from the largest women's hospital in China. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(2):299–304. doi: 10.1016/j.jmig.2016.10.018.
8. Seidova L.A., Perminova S.G., Demura T.A. Study of endometrial receptivity markers in cervical mucus as a noninvasive method for estimating the implantation potential. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2015;(5):74–79. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Issledovanie-markerov-receptivnosti-endometriya-v-cervikalnoi-slizi-kak-neinvazivnyi-metod-ocenki-implantacionnogo-potenciala.html>.
9. Smirnova L.Ye., Umakhanova M.M., Torchinov A.M. Efficacy Of Longidaza In Combined Therapy Of Peritoneal Commissures Of Pelvic Organs In Endometriosis. *Pharmateca = Farmateka*. 2012;(4):48–51. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8379>.

Информация об авторах:

Кравцова Елена Иосифовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: luzum69@mail.ru

Куценко Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Холина Людмила Алексеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Аникина Галина Алексеевна, студентка шестого курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

Information about the authors:

Elena I. Kravtsova, PhD Department of Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia; e-mail: luzum69@mail.ru

Irina I. Kutsenko, MD, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Lyudmila A. Kholina, Department of Obstetrics and Gynecology, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia

Galina A. Anikina, sixth-year student of the Faculty of Medicine, Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia; 4, Sedina St., Krasnodar, 350063, Russia